

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Gabriela Negrini Wentz

ESTUDO DO EFEITO DO SOLVENTE NO EQUILÍBRIO
CETO-ENÓLICO DO 2-OXO-CICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA
ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR E CÁLCULOS
TEÓRICOS DE SOLVATAÇÃO

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, janeiro de 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Gabriela Negrini Wentz

**ESTUDO DO EFEITO DO SOLVENTE NO EQUILÍBRIO
CETO- ENÓLICO DO 2-OXO-CICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA
ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR E CÁLCULOS
TEÓRICOS DE SOLVATAÇÃO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Francisco Paulo dos Santos
Orientador

Porto Alegre, janeiro de 2019

Para Isadora e Manuela.

Onde se encontrava doçura neste mundo antes vocês nascerem?

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos aos meus colegas do LAMOCA: Gustavo, Chacón, Vivi, Carol e, especialmente, à Marci, minha parceira de indagações científicas e que me ajudou imensamente neste trabalho.

Aos atuais bolsistas da Rede de Laboratórios de RMN, Rafael, Eduarda e Karen. E aos antigos bolsistas Lorini e Justine, que se tornaram grandes amigos e fizeram esta jornada mais leve.

Às minhas amigas Maristela, Gabriela, Carol e Paulini pelo apoio, conselhos e longas conversas. Vocês são melhores que terapia!

Ao meu orientador e chefe, Francisco, muito obrigada por não me deixar desistir, pela tua compreensão e por ser a personificação da cobrança.

Ricardo, não há palavras para expressar minha gratidão pela tua parceria e cuidado com a nossa família e nosso casamento.

Agradeço à Celsi, minha fiel escudeira, que me ajuda imensamente no cuidado com as meninas.

Aos meus pais e aos meus sogros por desempenharem muito bem seus papéis de avós, dividindo os cuidados e ensinamentos com as meninas.

Agradeço ao prof. Dr. Lucas Ducati e ao LFQO da Unicamp, pelas colaborações e ajuda nos cálculos teóricos.

Ao Instituto de Química e ao PPGQ da UFRGS, por disponibilizar a infraestrutura necessária para este trabalho.

Por fim, agradeço a Deus. “Pois d’Ele, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele a glória para sempre! Amém.” Rm 11: 36

“Filhos não são uma distração que nos impede de fazer um trabalho importante. Eles são o trabalho importante!” C. S. Lewis

RESUMO

Equilíbrios ceto-enólicos têm sido extensivamente estudados através de diferentes técnicas espectroscópicas. Dentre tais técnicas, pode-se destacar a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A RMN é uma importante ferramenta para estudos de equilíbrios ceto-enólicos, pois fornece informações da transferência de hidrogênios entre as espécies presentes no equilíbrio. E através da intensidade relativa dos sinais, das formas ceto e enólica, no espectro de RMN - ^1H , é possível determinar a proporção de cada uma das formas no equilíbrio. Cálculos teóricos têm sido empregados a fim de elucidar: as geometrias moleculares e as diferenças de energia envolvidas no equilíbrio ceto-enólico; e também determinar como a solvatação, em solventes com polaridades diferentes, influencia este equilíbrio. Neste trabalho foi estudado o equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, através da espectroscopia de RMN e cálculos teóricos, em diferentes solventes. Assim, foi possível avaliar a influência do solvente no equilíbrio ceto-enólico. As geometrias dos compostos foram otimizadas com a molécula isolada, com nível de teoria M06-2x/aug-cc-pVTZ. Os cálculos de solvatação foram realizados considerando o solvente implícito, utilizando o modelo de SMD. Cálculos de dinâmica molecular, considerando o solvente explícito, foram realizados a fim de elucidar as interações intermoleculares entre as formas ceto e enol e a água. Cálculos de NBO foram realizados para elucidar a influência da solvatação na estabilidade das ligações envolvidas na estabilização de cada forma tautomérica. Os experimentos de RMN mostraram que a polaridade do solvente pode não ser o fator determinante para a composição do equilíbrio estudado, e que a presença de água influencia a composição do equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila. Cálculos teóricos mostraram a mesma tendência observada nos resultados experimentais, corroborando que as geometrias encontradas estão descrevendo adequadamente o sistema químico. Os cálculos de dinâmica molecular corroboram com os resultados experimentais, mostrando que a presença da água desestabiliza a forma enol e favorece a forma ceto, no equilíbrio. Os cálculos de NBO mostram que a forma enol é mais desestabilizada pela solvatação em água que a forma ceto.

ABSTRACT

Keto-enol equilibria have been extensively studied through different spectroscopic techniques. Among these techniques, it is possible to highlight the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy. The NMR is an important tool for studies of keto-enol equilibria, since it provides information on the transfer of hydrogens among present species in equilibrium. The relative intensity of the signals, in the keto and enol forms, in the ^1H -NMR spectrum, makes possible to determine the proportion of each of the forms at equilibrium. Theoretical calculations have been used to elucidate: the molecular geometries and the energy differences involved in the keto-enol equilibrium; and to determine how solvation impacts this equilibrium in solvents with different polarities. In this study, the keto-enol equilibrium of ethyl 2-oxo-cyclohexanecarboxylate was studied by NMR spectroscopy and theoretical calculations in different solvents. Consequently, it was possible to evaluate the solvent impact on the keto-enol balance. The geometries of the compounds were optimized with the isolated molecule, using the M06-2x/aug-cc-pVTZ method. The solvation calculations were performed considering the explicit solvent, using the SMD model. Calculations of molecular dynamics, considering the explicit solvent, were performed to elucidate the intermolecular interactions between the keto and enol forms and water. NBO calculations were performed to elucidate the solvation influence on the stability of bonds involved in the stabilization of each tautomeric form. NMR experiments showed that solvent polarity may not be the determining factor for the equilibrium composition studied, and that the presence of water impacts the keto-enol equilibrium composition of ethyl 2-oxo-cyclohexanecarboxylate. Theoretical calculations showed the same tendency observed in the experimental results, corroborating that the geometries found are adequately describing the chemical system. The molecular dynamics calculations corroborate with the experimental results, showing that the presence of water destabilizes the enol form and favors the keto form, in equilibrium. The NBO calculations show that the enol form is more destabilized by solvation in water than the keto form.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	2
2.1 Métodos de Cálculos Teóricos.....	2
2.1.1 <i>Conjunto de funções de Bases.....</i>	<i>6</i>
2.1.2 <i>Correlação Eletrônica.....</i>	<i>7</i>
2.1.3 <i>Teoria do Funcional da Densidade.....</i>	<i>9</i>
2.1.4 <i>Funcionais Híbridos.....</i>	<i>10</i>
2.1.5 <i>Modelos de Simulação do Solvente.....</i>	<i>11</i>
2.2 Equilíbrio Ceto-Enólico.....	12
2.2.1 <i>Estudo por RMN do Equilíbrio Ceto-Enólico de Compostos β-carbonílicos.....</i>	<i>18</i>
3 PARTE EXPERIMENTAL.....	23
3.1 Avaliação do Equilíbrio Ceto-Enólico.....	23
3.1.1 <i>Espectros de RMN-¹H.....</i>	<i>23</i>
3.1.2 <i>Estudo Teórico.....</i>	<i>24</i>
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
4.1 Estudo do Equilíbrio Ceto-Enólico do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila.....	26
5 CONCLUSÃO.....	59
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
APÊNDICES.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

DFT – Teoria do Funcional de Densidade

HF – Teoria Hartree-Fock

SCF – *SelfConsistentField*

OM – Orbital Molecular

STO – *Slater Type Orbital*

LSDA – *Local Spin Density Approximation*

IEF-PCM – Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model

SCRf - *SelfConsistent Reaction Field*

ADN – Ácido Desoxirribonucléico

IV – Infravermelho

DMSO - Dimetilsulfóxido

NBO – Natural Bond Orbital

PES – Superfície de Energia Potencial

AIMD – *abinitio Molecular Dynamics*

ddd – Dupleto de dubletos de dubletos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ângulos diedros rotacionados para construção da PES do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila.....	25
Figura 2. Espectro de RMN- ¹ H do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, em benzeno- <i>d</i> ₆ , 400 MHz em temperatura de 25 °C.....	33
Figura 3. Identificação de todos os átomos presentes na molécula do 2-ciclohexanocarboxilato de etila.....	34
Figura 4. Espectro de RMN- ¹ H do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, em CDCl ₃ , 400 MHz em temperatura de 25 °C.....	38
Figura 5. Espectro de RMN- ¹ H do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, em CD ₂ Cl ₂ , 400 MHz em temperatura de 25 °C.....	40
Figura 6. Espectro de RMN- ¹ H do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, em acetona, 400 MHz em temperatura de 25 °C.....	45
Figura 7. Espectro de RMN- ¹ H do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, em água, 400 MHz em temperatura de 25 °C.....	48
Figura 8. Interações entre os orbitais moleculares do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, na forma enol, obtidas através dos cálculos de NBO.....	53
Figura 9. Interações entre os orbitais moleculares do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, na forma ceto, obtidas através dos cálculos de NBO.....	55
Figura 10. Comparação entre os espectros de RMN- ¹ H em acetonitrila- <i>d</i> ₃ pura, em acetonitrila- <i>d</i> ₃ com 5µL de água e em acetonitrila- <i>d</i> ₃ com 10 µL de água.....	56
Figura 11. Sistemas avaliados por dinâmica molecular para as formas enol (a) e ceto (b).....	58

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Formas ceto e enólica do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila.....	2
Esquema 2. Tautomerismo ceto-enólico de um cetona.....	12
Esquema 3. Tautomerismo ceto-enólico do fenol.....	14
Esquema 4. Tautomerismo ceto-enólico da acetilacetona.....	15
Esquema 5. Formas enólicas <i>cis</i> do aceto-acetato de benzila.....	17
Esquema 6. Tautomerismo ceto-enólico de β -dicetonas (1) e β -cetoésteres (2).....	19
Esquema 7. Tautomerismo em dicetonas sendo, R_1 e R_2 cicloalcanos.....	20
Esquema 8. Equilíbrio ceto-enólico, elucidado por ^{17}O – RMN, do precursor 1-(2-hidroxifenil)3-(1-nafitil)propano 1,3-dionas.....	22
Esquema 9. Equilíbrio entre as formas ceto e enólica e equilíbrio conformacional da forma ceto para o 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila.....	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Energia média (kcal mol^{-1}) das ligações químicas dos tautômeros ceto e enol.....	13
Tabela 2. Parâmetros de aquisição e processamento dos espectros de RMN- ^1H	24
Tabela 3. Comparativo entre os resultados dos cálculos para a população de equilíbrio (%) do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, obtidos por diferentes métodos de cálculo teórico e em diferentes solventes.....	29
Tabela 4. Formas enólicas mais estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}) e população de cada confômero (%), calculados em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ (molécula isolada).....	30
Tabela 5. Mínimos encontrados para as formas ceto, diferença de energia (kcal mol^{-1}) e população de cada confômero (%), calculados em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ molécula isolada).....	32
Tabela 6. Formas enólicas estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}) e população de cada confômero (%) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ considerando o efeito do solvente CHCl_3	35
Tabela 7. Formas ceto estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}) e população de cada confômero (%) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ considerando o efeito do solvente CHCl_3	37
Tabela 8. Formas enólicas estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}) e população de cada confômero (%) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito do solvente CH_2Cl_2	39
Tabela 9. Formas ceto estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}) e população de cada confômero (%) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito do solvente CH_2Cl_2	41

Tabela 10. Formas enólicas estáveis, diferença de energia (kcal mol ⁻¹) e população de cada conformero (%) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito do solvente acetona.....	42
Tabela 11. Formas cetos estáveis, diferença de energia (kcal mol ⁻¹) e população de cada conformero (%) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito do solvente acetona.....	44
Tabela 12. Formas enólicas estáveis, diferença de energia (kcal mol ⁻¹) e população de cada conformero (%) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito da água como solvente.....	46
Tabela 13. Formas cetos estáveis, diferença de energia (kcal mol ⁻¹) e população de cada conformero (%) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito da água como solvente.....	47
Tabela 14. Valores dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento (<i>J</i>) obtidos a partir dos espectros de RMN- ¹ H, em diferentes solventes.....	49
Tabela 15. Resultados experimentais e teóricos, nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ/SMD, para o 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila em diferentes solventes.....	50
Tabela 16. Valores, em kcal mol ⁻¹ , para as energias das interações entre os orbitais moleculares para a forma enol do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila em diferentes solventes.....	51
Tabela 17. Valores, em kcal mol ⁻¹ , para as energias das interações entre os orbitais moleculares para a forma ceto do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila em diferentes solventes.....	52
Tabela 18. Resultados obtidos a partir da integração dos sinais nos espectros de RMN- ¹ H, para as proporções das formas ceto e enol.....	54
Tabela 19. Valores obtidos teoricamente para os ³ J _{H-H} utilizando método B3LYP e conjunto de bases ERP-III.....	59

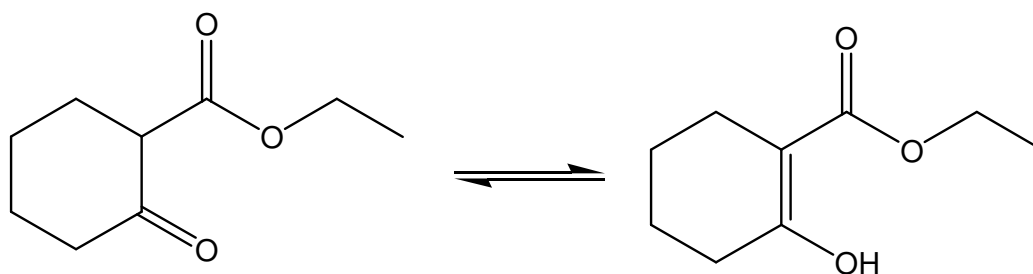
1 INTRODUÇÃO

Equilíbrios tautoméricos são de fundamental importância em estudos de estrutura molecular, principalmente em Química Orgânica e Bioquímica. É conhecido que tais equilíbrios são importantes tanto na determinação estrutural quanto na atividade biológica de aminoácidos, açúcares e ácidos nucleicos.

Compostos carbonílicos alifáticos que possuem hidrogênios α -carbonílicos podem exibir tautomerismo ceto-enólico. A molécula da acetona é um exemplo clássico de equilíbrio ceto-enólico, em que poderiam ser observadas as duas formas, a enólica e a ceto. Resultados experimentais para a molécula da acetona mostraram que a forma ceto é termodinamicamente $13,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que a forma enólica, em solução.

A química dos compostos 1,3-dicarbonílicos é um tópico de grande interesse na química orgânica, com destaque particular para tautomerismo ceto-enólico. Estudos na literatura mostram a existência das formas ceto e enólicas. Equilíbrios ceto-enólicos e, em particular, o dos compostos 1,3-dicarbonílicos têm sido extensivamente estudados através de diferentes técnicas espectroscópicas. Dentre tais técnicas, podemos destacar a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A espectroscopia de RMN é uma ferramenta importante para estudos de equilíbrios ceto-enólicos, pois pode fornecer informações sobre a transferência de prótons entre as espécies, e indicar a presença de interações intermoleculares e intramoleculares. Não obstante, a partir da intensidade relativa, dos sinais das formas ceto e enólica, no espectro de RMN- ^1H é possível observar qual das formas é predominante em uma dada condição de temperatura e solvente. Além do mais, os deslocamentos químicos dos hidrogênios na forma enólica, fornecem importantes informações com respeito à formação de ligações de hidrogênio intermolecular e intramolecular facilitando o entendimento do fenômeno como um todo.

Portanto, o objetivo deste trabalho é estudar o equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila (Esquema 1), através da espectroscopia de RMN e aplicação de cálculos teóricos. Sendo inédito na forma de elucidar fenômenos da Química Orgânica que já são amplamente conhecidos.



Esquema 1. Formas ceto e enólica do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila.

Através dos cálculos teóricos e da espectroscopia de RMN, poderemos compreender os fatores que ditam a estabilidade de cada uma das formas existente no equilíbrio ceto-enólico, e as proporções destas formas em diferentes solventes. Ressaltamos que tal composto também apresentará um equilíbrio conformacional na sua forma ceto. Pretende-se avaliar a estabilidade deste equilíbrio conformacional através dos experimentos de RMN e dos cálculos teóricos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Métodos de Cálculos Teóricos¹⁻⁴

Neste tópico não será apresentada uma fundamentação matemática profunda dos métodos e conjuntos de bases utilizados nos cálculos teóricos, faz-se um apanhado geral a respeito dos métodos utilizados neste trabalho.

O desenvolvimento da Química Quântica, no século passado, a partir da equação formulada por Schödinger (1), assim com o desenvolvimento da computação, resultaram na possibilidade de descrever os átomos e moléculas através de cálculos matemáticos. Estes fatores deram origem à química teórica, que lança mão de métodos de cálculos para descrever as moléculas.⁵ Pode-se ressaltar dois importantes tipos de método de cálculo: *ab initio* e *Density Functional Theory* (DFT).

$$H\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (1)$$

Em que, H é o operador Hamiltoniano, Ψ é a função de onda dependente das coordenadas eletrônicas (r) e nucleares (R) e E é a energia do sistema. A resolução da

equação de Schrödinger são as funções de onda Ψ que a satisfazem e os autovalores E de energia.

Tendo em vista que a velocidade com que os elétrons se movimentam é muito superior a do núcleo, pode-se estabelecer os núcleos como sendo fixos e, então resolver a Equação (1) apenas para os elétrons. Esta é a aproximação de Born-Oppenheimer que foi fundamental para o desenvolvimento dos cálculos teóricos, devido à diminuição das variáveis da equação de Schrödinger e, conseqüentemente da diminuição do custo computacional.

Entretanto, a equação de Schrödinger tem uma solução exata somente para o átomo de hidrogênio. Pois este possui somente um elétron, podendo-se aplicar o procedimento de “separação de variável”. Porém, em sistemas multi-eletrônicos faz-se necessário considerar o termo de repulsão eletrônica. Logo, é este termo de repulsão elétron-elétron que impede a aplicação do procedimento de “separação de variável”, impossibilitando a resolução exata da equação de Schrödinger para átomos maiores que o hidrogênio e moléculas.

Para resolver este problema, os trabalhos apresentados por Hartree, Fock e Slater resultam em uma solução do tipo:

$$\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \psi_1(r_1) & \psi_1(r_2) & \cdots & \psi_1(r_n) \\ \bar{\psi}_1(r_1) & \bar{\psi}_1(r_2) & \cdots & \bar{\psi}_1(r_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_{k-1}(r_1) & \psi_{k-1}(r_2) & \cdots & \psi_{k-1}(r_n) \\ \bar{\psi}_k(r_1) & \bar{\psi}_k(r_2) & \cdots & \bar{\psi}_k(r_n) \end{vmatrix} \quad (2)$$

Sendo, $1/\sqrt{n!}$ uma constante de normalização. Ou seja, a função $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$ passa a ser definida pelo determinante composto pelos orbitais atômicos $\psi_i(r_i)$, cujas coordenadas dependem somente do elétron i ; a barra sobre as funções identifica o spin eletrônico, satisfazendo o princípio da exclusão de Pauli. Esta função é conhecida como “determinante de Slater”.

A partir do determinante de Slater, Fock deduziu a equação para a energia molecular:

$$E_{HF} = 2 \sum_{i=1}^{n/2} \varepsilon_i - \sum_{i=1}^{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} (2J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (3)$$

Na qual, ε_i é a energia do orbital i e J_{ij} é a “integral de Coulomb” que diz respeito à repulsão elétron-elétron; K_{ij} é a “integral de troca” que não possui análogo clássico e surge do princípio de Pauli e V_{NN} é a energia potencial de interação núcleo-núcleo. O método de cálculo utilizado para obter-se a energia molecular, ou atômica, através da Equação (3) é chamado de método de “Hartree-Fock” (HF).

O resultado da Equação (3), para a energia do sistema, é uma aproximação devido à função de onda definida na Equação (2) ser uma aproximação da equação de Shödinger. Deste modo, a Equação (3) esta sujeita ao “princípio variacional”. Segundo este princípio, a energia obtida através de uma função aproximada, de forma variacional, é sempre maior do que a energia exata.

A partir dos resultados dos trabalhos de Hartree-Fock com função de onda $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$, Roothaan propôs representar os orbitais moleculares, $\psi_i(r_i)$, como combinações lineares de orbitais atômicos:

$$\psi_i(r_i) = \sum_K c_{ik} \chi_k = c_{i1} \chi_1 + c_{i2} \chi_2 + \dots + c_{in} \chi_n \quad (4)$$

Sendo, c_{ik} os coeficientes e χ_k os orbitais atômicos. As funções χ_k são definidas como um conjunto de funções de bases, compostas por funções gaussianas, devido a uma conveniência matemática.

Logo, a resolução da Equação (4) passa pela atribuição dos melhores valores para os coeficientes c_{ik} . A substituição da Equação (4) na Equação (3), aplicando os devidos rearranjos, fornece:

$$\sum_{s=1}^n c_{ik} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (5)$$

Em que,

$$F_{rs} = \int \chi_r^* F \chi_s d\tau \quad e \quad S_{rs} = \int \chi_r^* \chi_s d\tau$$

e F_{rs} é o “operador Fock”

A Equação (5) representa um conjunto de n equações lineares simultâneas. Nesse sistema, $F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}$ são os coeficientes. Os coeficientes dos orbitais atômicos, c_{ik} , que são o objetivo da solução do problema, assumem o papel de variáveis. Logo, a solução do sistema de Equações (5), significa encontrar os valores dos coeficientes c_{ik} .

As energias ε_i são os autovalores do operador de Fock:

$$F\psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (6)$$

Para conhecê-las, é necessário conhecer os orbitais moleculares ψ_i , que dependem dos coeficientes c_{ik} . Porém, para determinar estes coeficientes, é necessário conhecer os valores para ε_i , ou seja, volta-se ao problema inicial.

Não há uma solução exata para problemas deste tipo, a solução é determinada através de um procedimento de “interações”. Neste processo, é sugerido um conjunto inicial de coeficientes, a fim de se obter os orbitais moleculares ψ_i e os autovalores ε_i iniciais. Então, utilizam-se os coeficientes $F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}$ da Equação (5) para encontrar um novo e melhorado conjunto de valores para os c_{ik} . A partir deste novo conjunto, obtém-se um novo sistema de equações lineares, que gerará um novo conjunto de coeficientes dos orbitais e assim sucessivamente. Gerando um ciclo de cálculo, que só terminará no momento em que os valores dos coeficientes estiverem dentro de um limite pré-estabelecido. Este é o ponto de convergência dos cálculos, em que a densidade eletrônica da molécula converge. Sendo o campo elétrico, desconhecido no início dos cálculos, e determinado a partir da distribuição de cargas da molécula, ou orbital que, por sua vez, é determinada pela densidade eletrônica. Se a densidade eletrônica, que gerou este campo elétrico, for aplicada novamente aos cálculos o resultado será o próprio campo. Logo, trata-se de um campo “auto-consistente”, no ponto de convergência, gera a si mesmo. Por este motivo, a teoria de Hartree-Fock é também conhecida como teoria do “campo auto-consistente” (self-consistent field, SCF).

2.1.1 Conjunto de Funções de Bases^{1-3, 6-8}

Sendo, os métodos citados, aproximações da solução da Equação de Schrödinger, e visto que, para modelar a solução completa da equação seriam necessárias infinitas funções, se faz necessário o uso de um conjunto de bases. Ou seja, um conjunto de funções conhecidas que modelam aproximadamente um orbital molecular (OM). Quanto menor o conjunto de bases for, menos efetiva será a representação do OM. O tipo de função de base também influencia na precisão dos resultados. Ou seja, para cada sistema é necessário escolher um conjunto de bases que seja apropriado para a descrição de suas propriedades.¹

Para sistemas maiores, que apresentam polarizabilidade nas ligações químicas, se faz necessário o uso de um conjunto de bases maior que o conjunto mínimo. Estes conjuntos mínimos são compostos somente pelos orbitais atômicos do átomo livre. Por

exemplo, o conjunto mínimo para o átomo de carbono seria os orbitais 1s, 2s, 2px, 2py, 2pz.

Pople e colaboradores desenvolveram uma série de conjuntos de bases, desde o STO-3G, que é um conjunto mínimo, e utiliza orbitais atômicos do tipo Slater (*Slater Type Orbitals*, STO), com três funções gaussianas primitivas (3G), de simetria 1s, que são combinadas para aproximar um orbital do tipo Slater. Este conjunto foi largamente utilizado para determinar muitos elementos da tabela periódica. Até conjuntos mais elaborados que incluem polarização e difusão como, 3-21+G* e 6-311+G*. Porém, os conjuntos de bases de Pople estão caindo em desuso devido aos conjuntos de bases de Dunning, que entregam resultados melhores utilizando os mesmos recursos. Os conjuntos de bases de Pople têm algumas deficiências que podem levar a resultados incorretos².

Os conjuntos de bases de Dunning são os mais utilizados para sistemas maiores e com ligações polarizadas. Estas bases são conhecidas pelos acrônimos aug-cc-pVDZ, aug-cc-pVTZ, aug-cc-pVQZ, aug-cc-pV5Z, aug-cc-pV6Z (conjuntos de bases aumentados com funções difusas, correlação consistente valência polarizada Duplo/Triplo/Quádruplo/Quíntuplo/Sextuplo Zeta). As funções difusas são adicionadas para descrever OM que estão distantes do núcleo. A correlação consistente é um conjunto de funções criado para recuperar a energia de correlação, e assim, diminuir o erro os cálculos. As funções de polarização são adicionadas a fim de considerar o momento angular dos átomos, em que um orbital s é polarizado pela adição de um orbital p; um orbital p é polarizado por um orbital d. Por fim, nos conjuntos de bases com divisão de valência, em que os orbitais de valência, ou seja, aqueles que estão envolvidos nas ligações químicas são duplicados (VDZ), ou triplicados (VTZ) e assim por diante; permitindo que os OM se contraíam ou se expandam, dando mais flexibilidade ao sistema.

2.1.2 Correlação Eletrônica^{1-4,9-10}

A teoria de HF propõe que cada elétron “enxerga” os demais elétrons da molécula como um campo resultante, o que gera um tremendo progresso no aspecto prático dos cálculos dos Orbitais Moleculares (OM). No entanto, esta aproximação

desconsidera a energia de correlação eletrônica (E_{corr}), implicando em sérias consequências na descrição de funções de ondas mais precisas e em propriedades que derivam dessa energia. Porém, muitas são as aplicações onde a E_{corr} não é determinante ou pode ser desconsiderada por cancelamento de erros. Como também existem melhorias na descrição dos OM que incluem a energia de correlação nos cálculos. A energia de correlação é definida por:

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exata}} + E_{\text{HF}} \quad (7)$$

Sendo E_{exata} a energia exata não relativística do sistema.

Na tentativa de melhorar o cálculo para energia total do sistema, vários métodos foram desenvolvidos. A Teoria de Perturbação de Møller-Plesset é um dos mais utilizados.

Esta teoria propõe que a ausência da energia de correlação, nos cálculos de HF, seja corrigida através de uma perturbação sobre a função de onda. A função de onda é escrita como:

$$\Psi = \Psi_0^{(0)} + \lambda \Psi_0^{(1)} + \lambda^2 \Psi_0^{(2)} + \lambda^3 \Psi_0^{(3)} + \lambda^4 \Psi_0^{(4)} + \dots \lambda^n \Psi_0^{(n)} \quad (8)$$

Em que, $\Psi_0^{(n)}$ indica a correção de n-ésima ordem para a função de onda do estado fundamental, e λ é um parâmetro que varia de 0 a 1. Utilizando n=2 para truncar a série, tem-se uma perturbação de segunda ordem, MP2 (Møller-Plesset de segunda ordem), para n=3, MP3, e assim por diante. Quanto maior a ordem da perturbação mais preciso o cálculo será. O MP2 é o método mais utilizado, devido ao compromisso entre a qualidade dos resultados e o custo computacional.

2.1.3 Teoria do Funcional de Densidade¹¹⁻¹³

As bases da DFT foram propostas por Hohenberg e Kohn¹³ em que a energia eletrônica do estado fundamental é completamente determinada pela densidade eletrônica. O significado desse teorema é mais bem ilustrado comparando com a abordagem através da função de onda. Sendo, uma função de onda para N elétrons tem $4N$ variáveis; a densidade eletrônica é o quadrado da função de onda, integrada em $N - 1$ coordenadas eletrônicas, e cada densidade de spin depende somente das três coordenadas espaciais, independente do número de elétrons do sistema. Enquanto, a complexidade de uma função de onda aumenta exponencialmente com o número de elétrons, a densidade eletrônica tem o mesmo número de variáveis, independente do tamanho do sistema.¹

A DFT é, conceitualmente e computacionalmente, muito similar a teoria de HF, mas fornece resultados muito melhores e consequentemente, se tornou um método de cálculo bastante popular. O principal problema envolvendo a DFT é a incapacidade de melhorar os resultados sistematicamente, e a falha, bem conhecida, ao descrever algumas características relevantes, como as interações de van der Waals.¹

De acordo com os trabalhos de Kohn e Sham o funcional empregado pelos métodos de DFT, dividem a energia eletrônica nos seguintes termos:¹¹

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \quad (9)$$

Onde, E_T é o termo para a energia cinética; E_V descreve a energia potencial de atração núcleo-elétron e de repulsão núcleo-núcleo; E_J é o termo de repulsão elétron-elétron e E_{XC} é o termo de “correlação-troca” (*exchange-correlation*).

Todos os termos que consideram propriedades dos elétrons são funções da densidade dos elétrons ρ . Sendo que, $E_T + E_V + E_J$ correspondem à energia clássica da distribuição de carga.

Hohenberg e Kohn¹⁵ demonstraram que o termo E_{XC} depende somente da densidade eletrônica. Em termos práticos, E_{XC} é aproximado como uma integral envolvendo apenas a densidade de spin e seus gradientes:

$$E^{XC}(\rho) = \int f(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r}), \nabla \rho_\alpha(\vec{r}), \nabla \rho_\beta(\vec{r})) d^3 \vec{r} \quad (10)$$

Onde, ρ_α é a densidade de spin α , ρ_β é densidade de spin β e ρ refere-se à densidade total do elétron.

A energia de correlação-troca pode ser dividida em duas partes, uma parte relacionada à troca, e outra referente à correlação, estas correspondem às interações de spin paralelos e spins anti-paralelos.

$$E_{XC}(\rho) = E_X(\rho) + E_C(\rho) \quad (11)$$

Por definição, os métodos DFT emparelham um funcional de troca com um funcional de correlação. Por exemplo, o conhecido funcional B3LYP emparelha o funcional de troca de Becke com o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr.

2.1.4 Funcionais Híbridos¹⁰⁻¹²

Como dito anteriormente, computacionalmente os métodos de HF e de DFT são similares, o que permite o desenvolvimento de funcionais híbridos. Em uma revisão, Scuseria e Staroverov resumiram seis estratégias largamente empregadas no desenvolvimento de funcionais de densidade: (1) Aproximação da Densidade Local de Spin (LSDA), (2) expansão da densidade-gradiente, (3) satisfação das limitações, (4) modelar o buraco de troca-correlação, (5) ajustes empíricos, e (6) misturar Hartree-Fock e a troca aproximada de DFT.¹⁴ Nos funcionais M05 e M05-2X, desenvolvidos por Truhlar e colaboradores, as estratégias (3), (5) e (6) foram utilizadas.¹⁵⁻¹⁶ Estes

funcionais foram melhorados e deram origem aos funcionais M06 e M06-2X, que são definidos como funcionais híbridos e parametrizados, sendo o M06-2X parametrizados somente para elementos não-metálicos. Este funcional possui o dobro (2X) de troca não-local sendo indicado para cálculos em termoquímica, cinética, interações não-covalentes, energias de estados eletrônicos excitados e estados de Rydberg.

2.1.5 Modelos de Simulação do Solvente

Os fenômenos estudados através da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ocorrem em moléculas solvatadas, o que torna imperativo a simulação desta condição nos estudos teóricos.

Nestes cálculos, o solvente é simulado como uma cavidade onde a molécula de soluto é inserida. Esta cavidade deve mimetizar as propriedades do solvente como, permissividade, constante dielétrica e conformação. Matematicamente, é tratada como uma superfície contínua. No entanto, esta cavidade deve ter um significado físico e não deve ser somente um artifício matemático para simular os efeitos do solvente.¹⁷ O método mais utilizado, como também, a base para outros métodos de simulação do solvente é o *Integral-Equation-Formalism Polarizable Continuum Model* (IEF-PCM).

Truhlar e colaboradores¹⁸ desenvolveram um modelo de simulação do solvente baseado na mecânica quântica, para a densidade de carga do soluto interagindo com o solvente, no modelo continuum de IEF-PCM. Este modelo é apresentado como universal nas simulações do solvente. Para tal, parâmetros como índice de refração, constante dielétrica, tensão superficial, acidez e basicidade são considerados na descrição do solvente.

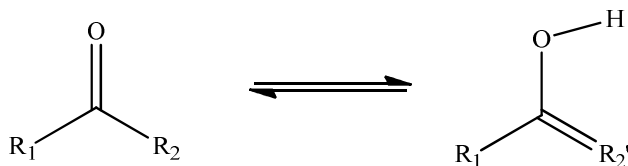
O modelo utilizado separa a energia livre observável em dois componentes principais. O primeiro componente é a contribuição do *bulk* eletrostático, que ascende do tratamento *self-consistent reaction field* (SCRF), que envolve a solução da equação não-homogênea de Poisson para a eletrostática nos termos da (IEF-PCM). A cavidade é definida, para os cálculos do *bulk* eletrostático, como a superposição de esferas centradas em seus núcleos. O segundo componente é chamado de termo *cavity-dispersion solvent-structure* que é a contribuição das interações de curto alcance entre as moléculas do soluto e do solvente, na primeira camada de solvatação. Esta

contribuição é a soma dos termos proporcionais (com constantes de proporcionalidade dependentes da geometria, chamadas tensões superficiais atômicas) para as áreas da superfície acessível ao solvente para cada átomo de soluto.

No próximo tópico serão abordados casos da aplicação de cálculos de DFT e *ab initio* no estudo de equilíbrios ceto-enólicos.

2.2 Equilíbrio ceto-enólico

Tautomerismo é um caso especial de isomerismo estrutural no qual a mudança na posição de uma dupla ligação e de um átomo de hidrogênio, resultará em um par de isômeros constitucionais. Um exemplo importante de tautomerismo foi o observado com as bases purina e pirimidina na estrutura do ADN.¹⁹ O conhecimento deste equilíbrio tautomérico foi um dos pontos-chave para o desenvolvimento da proposta dos pares de bases nitrogenadas, na estrutura da dupla hélice do ADN.^{19,20} Portanto, a interconversão molecular de um hidrogênio e o deslocamento dos elétrons π , resultará em um equilíbrio de dois isômeros conhecido como tautomerismo ceto e enólico (Esquema 2).^{19,20}



Esquema 2. Tautomerismo ceto-enólico de cetonas.

Do ponto de vista termodinâmico a preferência por um tautômero frente a outro pode ser explicada a partir da energia da estrutura molecular. Podemos observar entre os isômeros algumas ligações químicas que são únicas para cada caso; para o caso do tautômero ceto encontram-se as ligações químicas C-H, C-C e C=O. Enquanto que, para o tautômero enol são encontradas as ligações químicas O-H, C=C e C-O (Esquema 2). Uma análise das energias médias das ligações químicas, conforme a Tabela 1, demonstra que a forma ceto é aproximadamente 12 kcal mol⁻¹ mais estável que a forma enólica.

Tabela 1. Energia média (kcal mol⁻¹) das ligações químicas dos tautômeros ceto e enol.²¹

Forma ceto		Forma enólica	
C-H	96-99	O-H	110-111
C-C	83-85	C=C	146-151
C=O	173-181	C-O	85-91
Total	353-365	Total	341-353

Assim, com frequência a forma enólica não é detectada experimentalmente. Pode-se, portanto, estabelecer uma constante de equilíbrio K_T entre os tautômeros, que será proporcional à diferença de energia livre entre eles (Equação 12).²²

$$K_T = \frac{[enol]}{[ceto]} = \exp\left[-\frac{(G_{enol}-G_{ceto})}{k_B}\right]T \quad (12)$$

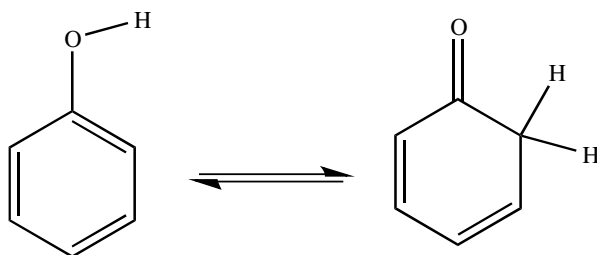
Alguns estudos²³⁻²⁴ estimaram a concentração da forma enólica em compostos carbonílicos através da comparação do calor de formação do grupo metil de uma função éter, ou através da diferença da energia livre de Gibbs entre um enol e a função éter avaliando a constante de equilíbrio de formação do enol.

Outros métodos estimaram a constante de “cetonização”, como sendo igual à constante de hidrólise de um metil enol éter. A constante de equilíbrio foi calculada através da razão da concentração de H⁺-catalisador da enolização- e a concentração de H⁺-catalisador da hidrólise. Usualmente, estes métodos de determinação da concentração da forma enólica levavam a valores menores que os obtidos através dos métodos de titulação. Essa discrepância se torna ainda mais importante quando a concentração da forma enólica no equilíbrio tautomérico é muito baixa.²⁵

Geralmente, a baixa concentração da forma enólica em cetonas restringe os estudos do equilíbrio ceto-enólico e, conseqüentemente, dificulta a avaliação da interconversão entre os tautômeros e o completo entendimento do processo de formação do enol. Uma

série de metodologias foram sendo desenvolvidos e empregadas para tentar obter resultados mais precisos a respeito da interconversão ceto-enólica em β -cetoácidos, β -cetoésteres e β -cetoamidas.²³⁻²⁵

Porém, existem casos em que a forma enólica pode estar presente com certo grau de importância.²⁶ Um exemplo clássico é o caso do fenol, o qual está completamente dominado pela forma enólica ($K_T = 4 \times 10^{13}$).²⁷ Para ocorrer a formação do tautômero ceto deveria haver, conseqüentemente, a quebra da aromaticidade do anel benzênico, o que seria energeticamente desfavorável (Esquema 3).²⁸



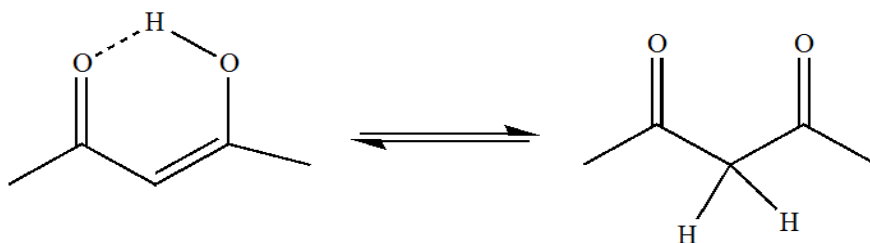
Esquema 3. Tautomerismo ceto-enólico do fenol.

Em alguns casos envolvendo compostos carbonílicos, a presença de substituintes volumosos na posição α poderia levar a um deslocamento do equilíbrio na direção da forma enólica.³⁸ Um impedimento estérico causado por um grupo volumoso no carbono α -carbonílico, por exemplo, geralmente é minimizado na forma enólica, principalmente devido ao ângulo de 120° da ligação dupla, quando comparados aos ângulos tetraédricos de $109,4^\circ$ presentes nas formas ceto.²⁹⁻³⁰

Diferentemente dos compostos mono-carbonílicos, em que a concentração da forma enólica é geralmente baixa, compostos dicarbonílicos, muitas vezes, apresentam uma preferência pelo tautômero enol no equilíbrio ceto-enólico. Também se pode ter um importante efeito do solvente nesta classe de compostos. A característica do solvente pode afetar consideravelmente a interconversão entre os tautômeros e favorecer a formação do tautômero enol.

Um exemplo da preferência pela forma enólica pode ser observado em compostos β -dicarbonílicos, como a acetilacetona (Esquema 4), na qual a forma enólica é simultaneamente favorecida pela conjugação dos elétrons do sistema π e pela formação

de uma ligação de hidrogênio intramolecular.³¹⁻³² Este comportamento, da presença de ambos os tautômeros, facilita o entendimento da interconversão ceto-enólica e portanto tem sido extensivamente estudado. O principal objetivo de alguns destes trabalhos foi avaliar o efeito da água e de diferentes solventes orgânicos no equilíbrio ceto-enólico.



Esquema 4. Tautomerismo ceto-enólico da acetilacetona.

Um estudo com o ácido malônico, em solução, mostrou que este sofre uma tautomerização ceto-enólica com uma constante de equilíbrio K_T menor que 10^{-4} em favor da forma ceto.³³ Entretanto, outros trabalhos mostraram evidências de que a forma enólica é o tautômero majoritário quando o ácido malônico está em alta concentração e em condições totalmente anidras. Também foi demonstrado que o ácido malônico, quando encontrado na atmosfera como um poluente na forma particulada, estava majoritariamente em sua forma enólica.³⁴

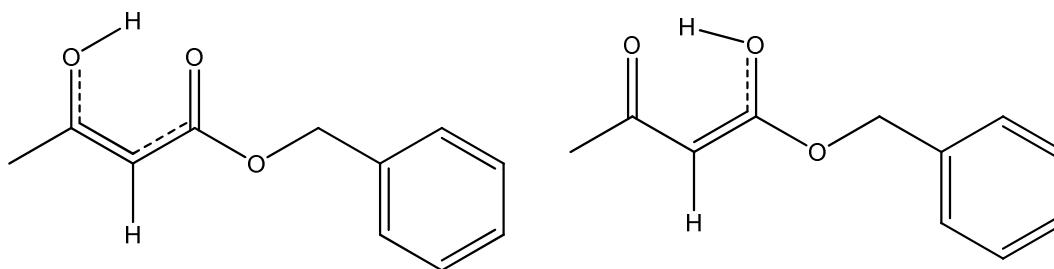
A espectroscopia de RMN e a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) são técnicas frequentemente utilizadas para estudar equilíbrios ceto-enólicos, e a força das ligações de hidrogênio nos compostos β -dicarbonílicos.³⁵⁻⁴⁵ Por outro lado, cálculos teóricos *ab initio* e de *Density Functional Theory* (DFT)^{11-12,46} também são empregados para ajudar no entendimento da natureza das ligações de hidrogênio intramolecular em compostos dicarbonílicos.⁴⁷⁻⁵³ Observa-se que a ligação de hidrogênio intramolecular formada leva ao aumento da força da conjugação dos elétrons π , causando consequentemente, um aumento na ordem da ligação e resultando em um anel de seis membros “*quelado*”. Desta forma, qualquer parâmetro que possa vir a afetar a densidade eletrônica deste anel de seis membros, formado pela ligação de hidrogênio, poderá afetar a força desta interação. É conhecido que substituições nas posições α e β carbonílicas causam efeitos importantes na força da ligação de

hidrogênio, influenciando no equilíbrio tautomérico entre as formas ceto e enólica.⁴² Resultados experimentais obtidos em alguns trabalhos sugerem que a força da ligação de hidrogênio diminui quando grupos retiradores de elétrons estão presentes na posição β -carbonílica.⁴⁷⁻⁵¹

β -cetoésteres são geralmente empregados em reações como: a síntese do éster malônico,⁵⁴ na condensação de Knoevenagel,⁵⁵ na adição de Michael⁵⁶ e em condensações de Claisen do tipo reversa.⁵⁷ Sendo os β -cetoésteres uma classe de compostos dicarbonílicos que estão envolvidos em tautomerismo ceto-enólico. A troca de um grupo alquil em uma β -dicetona por um grupo alcóxido diminui a concentração da forma enólica. Por exemplo, a concentração do tautômero enol em acetilacetona e etil-acetoacetato na fase gasosa (molécula isolada) é 97,6% e 53%, respectivamente.⁵⁵ A energia da ligação de hidrogênio em β -cetoésteres é consideravelmente menor que em β -dicetona. Por esta razão, observa-se que o deslocamento químico do hidrogênio do enol no espectro de RMN do líquido puro, na acetilacetona e no metil-acetoacetato, é de 15,5⁴⁴ e 11,9⁴⁵ ppm, respectivamente.

O tautomerismo ceto-enólico da 2-acetilcicloexanona foi estudado em solução aquosa em diferentes condições experimentais.²⁵ Diferentemente de outros estudos prévios que envolviam β -dicetonas, a interconversão ceto-enólica na 2-acetilcicloexanona é um processo lento. Através da utilização da espectroscopia do UV-VIS observou-se que em soluções aquosas e na temperatura de 25 °C existia 40 % da forma enólica no equilíbrio ceto-enólico. Outros estudos mostram que em solventes apróticos como dioxano, a 2-acetilcicloexanona está completamente enolizada e que em condições de meio básico o íon enolato é a única espécie presente.²⁵

Conforme podemos ver no Esquema 5, as duas diferentes formas enólicas *cis* para o aceto-acetato de benzila são fortemente estabilizadas por ligações de hidrogênio intramoleculares.⁵⁸⁻⁶⁰



Esquema 5. Formas enólicas *cis* do aceto-acetato de benzila

Uma análise conformacional completa das formas ceto e enólicas do acetoacetato de benzila e de alguns compostos β -dicarbonílicos foi realizada empregando cálculos teóricos de DFT.⁶¹ A busca conformacional demonstrou que entre as formas tautoméricas foram encontradas, teoricamente, 22 formas enólicas *cis*, 28 formas enólicas *trans* e cinco formas ceto, possivelmente estáveis, para o acetoacetato de benzila. Entre todas as formas enólicas *cis*, apenas seis apresentavam ligações de hidrogênio intramolecular. Os resultados foram corroborados por resultados experimentais de espectroscopia do infravermelho e cálculos teóricos utilizando o modelo PCM, que descreve o efeito do solvente. Os cálculos mostraram que a energia da ligação de hidrogênio no conformêro mais estável da forma enólica do acetoacetato de benzila, é de 56,0 kJ mol⁻¹. Este valor é 10,0 kJ mol⁻¹ menor que energia de ligação de hidrogênio do acetilacetato de benzila. Desta forma, conclui-se que somente o tautômero ceto está presente em solução no equilíbrio ceto-enólico do benzil acetoacetato.⁶¹

O equilíbrio ceto-enólico *via* catálise ácida da β -ciclopentanodiona, em solução, foi estudado teoricamente através da aplicação de cálculos com efeito do solvente.⁶² Foram incluídas moléculas de água como solvente para tentar simular as camadas de solvatação da β -ciclopentanodiona, e desta forma foi possível avaliar teoricamente o efeito da água (através da variação do número de moléculas da água na camada de hidratação) na transferência do hidrogênio no equilíbrio ceto-enólico. Foi observada uma barreira energética para a transferência do hidrogênio em uma faixa entre 8-13 kcal mol⁻¹, conforme o tamanho da camada de hidratação (cada molécula de água reduziu em média a energia de transferência do hidrogênio em 4,0 kcal mol⁻¹). Estes

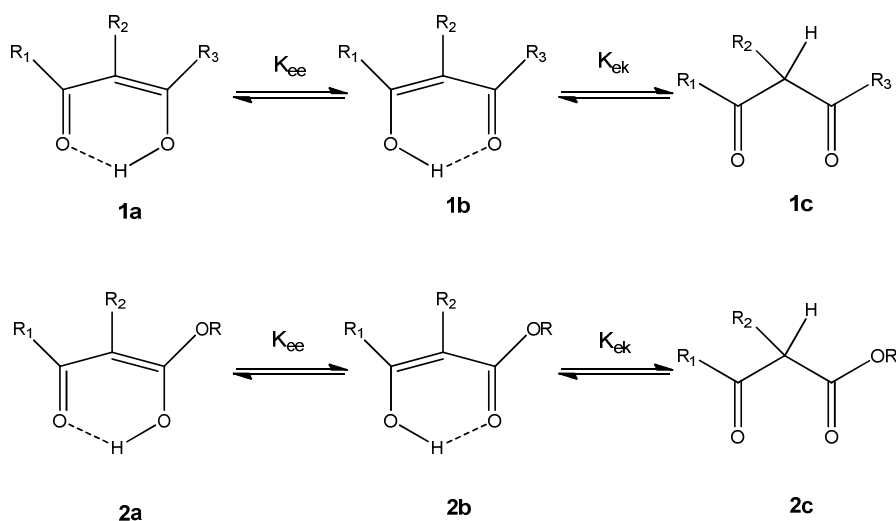
valores são consistentes com os cálculos realizados, considerando um tautomerismo sem a presença de catalisadores ácidos.

A inserção de moléculas de HOCl como catalisador reduziu a barreira energética de transferência do hidrogênio em $4,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ em relação aos cálculos para a molécula isolada (fase gasosa), corroborando o princípio bem conhecido de que um equilíbrio ceto-enólico é facilitado *via* catalise ácida. O modelo foi expandido com a inserção dos conformêros mais estáveis da β -ciclopentanodiona (forma ceto e forma enólica) na presença do HOCl e de diferentes tamanhos na camadas de hidratação (aproximadamente 325 moléculas de água). Neste caso, observou-se uma variação na barreira energética de transferência do hidrogênio entre as formas tautoméricas, que eram dependentes, basicamente, das interações de hidrogênio entre o confôrmero e a primeira camada de solvatação.⁶²

Um estudo avaliou o tautomerismo ceto-enólico do 4,4-dimetil-cicloexano-1,3-diona e do 4-metil-cicloexano-1,3-diona através de análises de RMN e de cálculos teóricos. Foi observado que para cada um dos compostos existia somente um caminho para a interconversão entre as formas ceto-enólicas, frente uma série de possibilidades envolvendo diferentes espécies. A análise dos sinais dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do 4,4-dimetil-cicloexano-1,3-diona e do 4-metil-cicloexano-1,3-diona mostrou que apenas um conjunto de sinais estava presente no espectro de cada uma das moléculas. Ou seja, cada conjunto de sinais correspondia a uma diferente forma ceto e/ou enólica para cada β -dicetona.⁶³

2.2.1 Estudo por RMN do equilíbrio ceto-enólico de compostos β -dicarbonílicos

Os estudos iniciais do tautomerismo ceto-enólico, aplicando a RMN, foram avaliando equilíbrio tautomérico através do parâmetro deslocamento químico dos hidrogênios de β -dicetonas e β -cetoésteres. A RMN foi aplicada nestes casos devido à magnitude das barreiras de interconversão que separam as espécies tautoméricas (Esquema 6).



Esquema 6. Tautomerismo ceto-enólico de β -dicetonas (1) e β -cetoésteres (2).

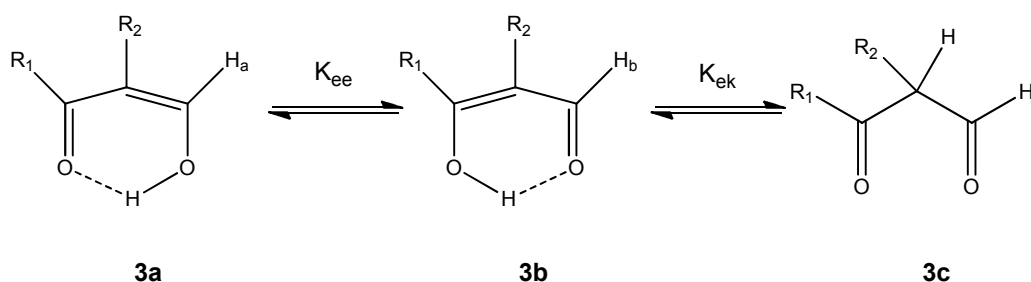
Nestes compostos, a interconversão entre os enóis **1a/1b** (Esquema 6) apresenta uma baixa barreira energética de interconversão, tornando este tipo de efeito difícil de ser estudado por RMN. Assim, inicialmente apenas uma forma enólica era detectada, e supunha-se a existência de um ponto no qual o hidrogênio interagisse com os dois átomos de oxigênios em um único mínimo de uma curva de energia potencial (**1a/1b** e **2a/2b**). Atualmente, alguns resultados experimentais e teóricos demonstraram que na verdade as duas formas enólicas existem separadamente. A principal dificuldade em detectar as duas formas enólicas está atrelada, conforme citado anteriormente, à baixa barreira energética de interconversão entre as mesmas. Esta energia é conhecida como "*low-barrier hydrogen bond*" (LBHB). Entretanto, a barreira energética que separa os enóis **1a** e **1b** da forma tautômérica **1c** tem uma magnitude que permite ser estudada por RMN. Essas características permitiram que em temperaturas próximas a 25 °C fosse possível observar os diferentes sinais nos espectros de ^1H -RMN referentes às espécies ceto e enólicas.⁶⁴⁻⁶⁷

Assumindo que a razão da concentração entre os tautômeros ceto e enol que pode ser detectada por ^1H -RMN é da faixa de 2/98 para 98/2 (2%) ou a partir de 1/99 até 99/1 (1%), a diferença de ΔG_{298} entre ambos os extremos será de $\delta\Delta G = 4,6$ (2%) ou 5,45 kcal mol $^{-1}$ (1%). Vale destacar que é necessário que o composto em estudo seja adequadamente solúvel no solvente e considerando que a constante K_T depende de uma série de variáveis (efeitos eletrônicos e conformacionais), geralmente a concentração e a

temperatura são mantidas constantes na determinação da quantidade de cada tautômoro nos experimentos de RMN.^{44, 68-70}

O efeito da concentração e da temperatura nos estudos utilizando experimentos de RMN foi discutido em uma série de trabalhos nos quais se determinou o ΔH^0 e ΔS^0 .⁷¹⁻⁷³ Foi relatada a influência da estrutura molecular no equilíbrio ceto-enólico, incluindo resultados com a acetilacetona, malonaldeído e algumas tri-cetonas (pentano-1,3,5-trionas). A maioria destes estudos avaliou os efeitos dos substituintes e o efeito do tamanho de diferentes cicloalcanos nos substituintes R_1 e R_2 (Esquema 7).^{72, 74-76} No caso do tautomerismo ceto-enólico dos compostos β -dicarbonílicos, o deslocamento químico do hidrogênio do grupo OH demonstrou uma relação linear com o aumento da fração molar das formas enólicas **1a/1b** no equilíbrio (Esquema 7).^{43, 77-79}

A determinação do valor de K_T para o equilíbrio entre as formas enólicas dos compostos β -dicarbonílicos não-simétricos (Esquema 7), usando os espectros de ^1H -RMN, geralmente são baseados em modelo de extrapolação utilizando alguns compostos como referência. Garbish⁸⁰ demonstrou que o equilíbrio ceto-enólico no composto **3** apresentou uma pequena concentração da forma **3c**, tendo quase todo o equilíbrio deslocado para as formas enólicas **3a** e **3b** (Esquema 2).



Esquema 7. Tautomerismo em dicetonas sendo, R_1 e R_2 cicloalcanos.

Os grupos R_1 e R_2 são anéis saturados: α -formil-ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona, ciclo octanona, ciclnonanona, ciclodecanona, ciclododecanona e cânfora. Através do deslocamento químico do hidrogênio do grupo aldeído e utilizando a Equação 13 calculou-se a população da espécie **3c**:

$$P = (\delta_{\text{obs}} - \delta_b) / (\delta_a - \delta_b) \quad (13)$$

Em que, δ_{obs} é o deslocamento químico do hidrogênio do aldeído e δ_a e δ_b são referentes aos deslocamentos químicos dos tautômeros **3a** e **3b** (Esquema 7). Neste caso assumiu-se que a forma **3b** não estava presente no equilíbrio ceto-enólico devido à tensão angular causada por uma dupla ligação entre os anéis dos substituintes. Foi determinado que para estes compostos a espécie tautomérica **3c** existe com uma concentração entre 1-2% e observou-se uma variação nesta concentração conforme a tensão do anel dos grupos R_1 e R_2 .

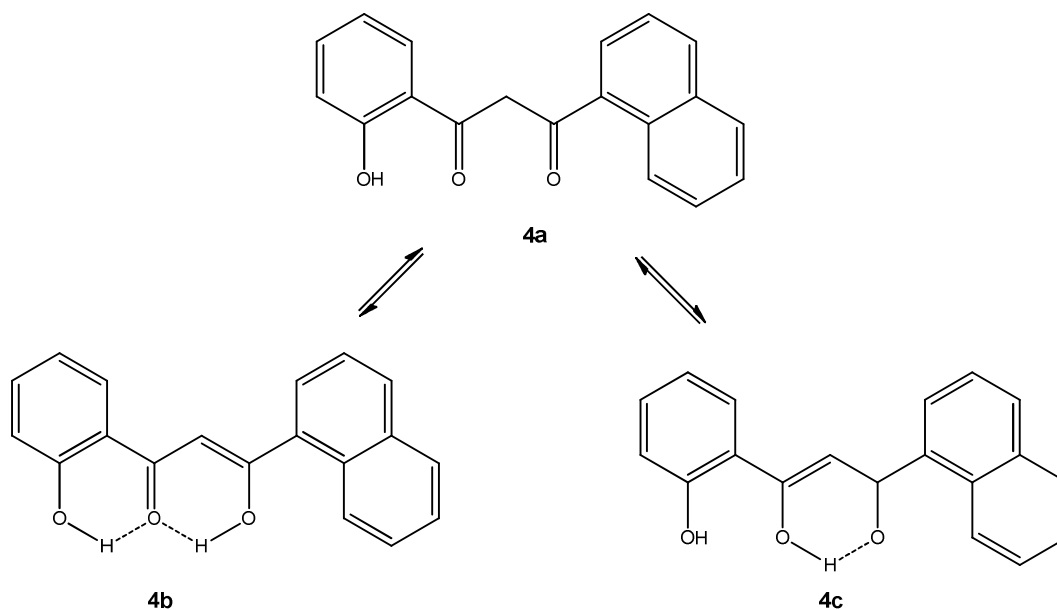
Além de ^1H -RMN o equilíbrio ceto-enólico também pode ser estudado por ^{13}C -RMN. Geralmente, observa-se uma dependência do deslocamento químico do carbono com a temperatura para os compostos apresentados no Esquema 7, indicando a mudança no equilíbrio ceto-enólico e na concentração de cada espécie tautomérica. Como exemplo, podemos citar a variação no deslocamento químico do sinal do carbono carbonílico devido à interconversão entre as espécies enol/enol. Assim como, com a variação de algum substituinte na estrutura, pode-se explicar com os espectros de ^{13}C -RMN a natureza das diferentes interações, intra e intermoleculares.⁸⁰⁻⁸¹ Casos mais complexos como a presença de três grupos carbonílicos foram estudados aplicando ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. Foram identificados, pelo menos, três tautomêros (tri-ceto, mono-enol e di-enol) com rápida interconversão entre eles. Efeitos de temperatura e concentração foram racionalizados através da aplicação de cálculos teóricos de DFT. Espectros de ^{13}C -RMN também foram utilizados para estudar a cinética de interconversão do equilíbrio ceto-enólico de alguns compostos, tais como, 2-acetilcicloalcanonas e metil-2-oxi-cicloalcanos-carboxilatos. Avaliou-se o efeito da concentração no equilíbrio ceto-enólico destes compostos utilizando ^{13}C -NMR.

Luz reportou resultados do equilíbrio entre as formas enólicas **1a/1b** do composto **1** (Esquema 6) utilizando ^{17}O -RMN. Foram observados sinais para as formas **1c** e um sinal médio entre as formas **1a** e **1b**.⁸² A constante K_{ek} não pode ser determinada através dos espectros de ^{17}O -RMN, tendo em vista a maior precisão das determinações através das análises de ^1H -RMN. Para determinar o valor da constante K_{ee} foi utilizado um método de extrapolação semelhante ao usado por Garbisch,⁸⁰ baseado na grande

diferença de deslocamento químico entre os δ_{17O} ($C=O \sim 450$ ppm) e δ_{17O} ($COH \sim 35$ ppm). Os valores encontrados foram semelhantes aos observados por outros autores. Também foi relatado que a constante de acoplamento $^1J_{OH}$ é sensível ao equilíbrio entre as formas enólicas **1a/1b**.

Bolving e Hansen,⁸³ embora tenham estudado equilíbrio ceto-enólico principalmente através dos espectros de ^{13}C -RMN, apresentaram alguns resultados obtidos através de análises de ^{17}O -RMN em abundância natural. Para o cálculo da constante K_T , fizeram correções no trabalho de Luz,⁸² em particular, no que dizia respeito à diferença de deslocamento químico entre $\delta C=O - \delta COH = 460$ ppm que, para o caso de compostos contendo anéis de seis e cinco membros na estrutura, teve essa diferença de $\delta C=O - \delta COH$ reduzida para aproximadamente 300 ppm.^{70, 78}

Em outro trabalho Jios e Duddeck⁸⁴ apresentaram uma série de 10 compostos derivados do 1-(2-hidroxifenil)3-(1-naftil)propano1,3-dionas que foram estudados por ^{17}O -RMN em abundância natural (Esquema 8).



Esquema 8. Equilíbrio ceto-enólico, elucidado por ^{17}O – RMN, do precursor 1-(2-hidroxifenil)3-(1-naftil)propano1,3-dionas.

Em **4a** ambos os grupos carbonilas apareceram em 493 ppm (com respeito ao deslocamento químico do oxigênio da água $\delta = 0$). Entretanto, a forma **4b** (tautomêro

enol mais estável de acordo com outros estudos) tem o sinal δ_{17O} (C=O) em 331 ppm e o δ_{17O} 156 ppm. Este resultado mostrou o efeito da interação de hidrogênio, presente somente na forma enólica, sobre o deslocamento químico do ^{17}O .⁸¹

Bolvig e Hansen^{79, 83} estudaram o efeito isotópico do deutério no deslocamento químico do carbono em β -dicetonas. Eles demonstraram que o $^2\Delta\delta C(D)$ pode ser usado para determinar o valor da constante K_{ee} . Foi demonstrada uma relação não linear entre a concentração de um dos tautômeros e o $^2\Delta\delta C(D)$. Este método também foi aplicado para o caso de enol/enotiol em derivados de β -tioxo-aldeídos,⁷¹ posteriormente estendendo o modelo em estudos do efeito isotópico primário no deslocamento químico do deutério em compostos que apresentam ligações de hidrogênio intramolecular, incluindo enóis de compostos β -dicarbonílicos.⁸⁵

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Avaliação do Equilíbrio Ceto-Enólico

3.1.1 Espectros de RMN- 1H

Os experimentos de RMN- 1H foram realizados em dois equipamentos: Bruker Avance III-HD operando na frequência de 400 MHz para o 1H e 100 MHz para ^{13}C ; e Agilent DD2 operando na frequência de 500MHz para o 1H e 125 MHz para o ^{13}C . Os parâmetros de aquisição e de processamento dos espectros de RMN- 1H estão dispostos na Tabela 2.

Para avaliação do equilíbrio ceto-enólico foram realizados experimentos de RMN- 1H do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila em diferentes solventes deuterados, tais como, clorofórmio- d , diclorometano- d_2 , acetona- d_6 , acetonitrila- d_3 , dimetilsulfóxido (DMSO- d_6) e água (D $_2$ O). Os solventes polares apróticos foram previamente secos com a adição direta de peneira molecular. A peneira molecular foi previamente ativada em estufa em temperatura de 300 °C sob vácuo.

Tabela 2. Parâmetros de aquisição e processamento dos espectros de RMN-¹H.

Parâmetros	Valores
Número de pontos na aquisição	32k
Resolução espectral (Hz)	0,5-0,7
Número de Scans	8
Janela Espectral (ppm)	16
Line Broadening	0,3
Correção da Linha de Base	sim
Correção da Fase	sim

Para avaliar o efeito da água no equilíbrio ceto-enólico, preparou-se uma amostra de 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila em acetonitrila deuterada e procedeu-se a análise de RMN-¹H. Após, adicionou-se 5µL de água deuterada à amostra e procedeu-se a análise de RMN-¹H. Adicionou-se mais 5µL de água deuterada e procedeu-se a análise; o mesmo foi feito para a água não-deuterada.

Em todos os experimentos de RMN-¹H foram pesados entre 10-15mg de 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila em 700 µL de solvente deuterado.

3.1.2 Estudo Teórico

As superfícies de energia potencial (PESs) foram construídas através da rotação dos ângulos diedros da molécula, assim foram encontradas as conformações mais estáveis. Um esquema é apresentado na Figura 1. Para determinação da PES, foi realizada uma varredura com 36 passos com 10° de rotação para cada ângulo diedro (Figura 1). As PES forma obtidas utilizando o método Hartree-Fock⁸⁶⁻⁸⁷ e conjunto de bases STO-3G.⁸⁸⁻⁸⁹ As estruturas correspondentes a mínimos com diferença de energia maior que 4 kcal mol⁻¹, em relação ao mínimo global, foram desconsideradas.

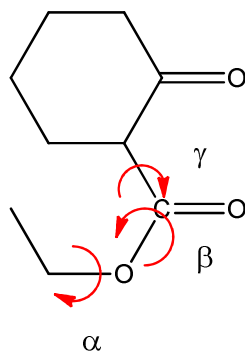


Figura 1. Ângulos diedros rotacionados para construção da PES o 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila.

A partir das superfícies de energia potencial foram extraídas três conformações possíveis, duas na forma ceto e uma na forma enólica. A partir das conformações iniciais foram otimizados seis possíveis confôrmeros na fase isolada, quatro na forma ceto e dois na forma enol. Foram utilizados os seguintes métodos para a molécula isolada: MP2 com conjunto de bases aug-cc-pVDZ; ω B97XD com conjunto de bases aug-cc-pVTZ e M06-2X¹⁸ e o conjunto de bases de Dunning aug-cc-pVTZ.⁹⁰⁻⁹³

A partir da otimização geométrica considerando a molécula isolada, foi realizada a otimização considerando a molécula solvatada, nos mesmos níveis de teoria e com os respectivos conjuntos de bases que para a molécula isolada. Os modelos aplicados para a descrição do solvente foram PCM (MP2 e ω B97XD) e SMD¹⁷ (M06-2X), considerando o solvente implícito, ou seja, como uma cavidade com a mesma constante dielétrica do solvente em questão. Para todos os cálculos teóricos foi utilizado o software Gaussian 09.⁹⁴

Através dos valores obtidos para as energias de formação de cada conformação em cada solvente, foi possível calcular as populações das conformações envolvidas no equilíbrio ceto-enólico. Para tal, foi utilizado a equação de Boltzman,⁹⁵ que calcula as populações das formas no equilíbrio ceto-enólico em uma dada temperatura.

Para avaliação das interações entre os orbitais moleculares do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, foram realizados experimentos de *Natural Bond Orbital* (NBO). Utilizou-se o método M06-2X com nível de teoria aug-cc-pVTZ. Os cálculos forma realizados através do software Gaussian 09.

Para a avaliação da influência da água no equilíbrio ceto-enólico, foram realizados cálculos de dinâmica molecular, considerando o solvente explícito. Um

sistema contendo uma molécula de 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila e 64 moléculas de água, em uma caixa cúbica com densidade idêntica a da água foi estudado, tanto para a forma ceto quanto para a forma enólica.

Neste estudo, foi utilizado o método de cálculo *ab initio Molecular Dynamics* (AIMD)⁹⁶ em PBE, com pseudo potencial Ultrasoft⁹⁷ usando o QUANTUM ESPRESSO.⁹⁸⁻¹⁰⁰

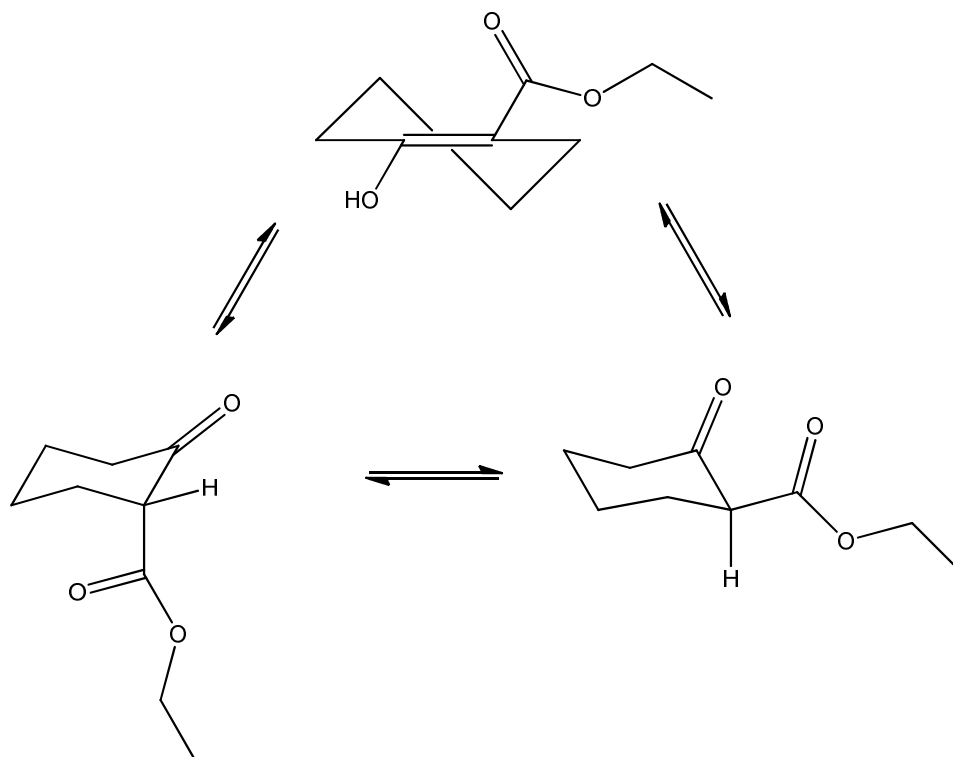
O sistema foi termalizado a 330K no regime NVT por 2,5 ps, com massa fictícia eletrônica de 450 unidades atômicas (a.u.), os parâmetros foram escolhidos baseados em trabalhos anteriores da literatura.¹⁰¹ Posteriormente, o termostato Noose-Hoover¹⁰² foi desligado e o sistema evoluiu por 12,5 ps no regime NVE.

Dentro do regime NVE, após o primeiro pico segundo foram obtidas 64 geometrias uniformemente espaçadas e as constantes de acoplamento spin-spin $^3J_{H\alpha-H3eq}$ e $^3J_{H\alpha-H3ax}$ foram calculadas utilizando o software Gaussian09⁹⁴ para o soluto “nu” (sem efeito algum de solvente), e posteriormente para o soluto na presença de cinco moléculas de água explícita, em conjunto com o modelo de PCM para mimetizar o efeito de “bulk”. O nível de teoria utilizado para o cálculo das constantes de acoplamento spin-spin B3LYP¹² conjunto de bases EPR-III.¹⁰²

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Estudo do Equilíbrio Ceto-Enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila

Os cálculos de otimização geométrica foram primeiramente realizados para molécula isolada (constante dielétrica do vácuo $\epsilon = 1$). A busca conformacional, através dos cálculos teóricos, para cada rotação dos ângulos diedros (α, β, γ), conforme pode ser visto na Figura 1, das formas ceto e enólica, deu origem a diferentes superfícies de energia potencial (PES). Assim, foram encontrados seis mínimos, com diferença de energia em relação ao mínimo global (ΔE) entre 4-5 kcal mol⁻¹. Estes possíveis tautômeros e confôrmeros podem estar envolvidos em um equilíbrio ceto-enólico e conformacional, conforme mostrado no Esquema 9.



Esquema 9. Equilíbrio entre as formas ceto e enólica e equilíbrio conformacional da forma ceto para o 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila.

A molécula isolada foi otimizada em diferentes níveis de teoria, a fim de comparar os diferentes métodos de cálculo e simulações do solvente. Na Tabela 3 são mostrados os resultados encontrados com os cálculos teóricos para molécula isolada em diferentes níveis de teoria. Foram testados três métodos de cálculos teóricos e de descrição do solvente, no intuito de encontrar um método que descrevesse, com certa precisão, o comportamento observado experimentalmente através dos espectros de RMN- ^1H . O primeiro método testado foi o MP2 com conjunto de bases aug-cc-pVDZ e a descrição do solvente por PCM. Este é um método *ab initio*, com um conjunto de bases de Dunning que inclui a polarização das ligações nos cálculos. Neste conjunto de bases é adicionado um orbital *p* no hidrogênio e um orbital *d* para átomos mais pesados. Estas funções adicionais podem não ser suficientes para descrever sistemas com ligações conjugadas e os efeitos da doação de densidade eletrônica de pares de elétron não-ligantes, de átomos como oxigênio e nitrogênio, para os orbitais moleculares, ligantes ou anti-ligantes. O modelo de descrição do solvente PCM é largamente utilizado, neste método considera-se o solvente como uma cavidade, na qual a molécula

de soluto é inserida. Esta cavidade simula a constante dielétrica do solvente. Neste modelo, não são considerados outros parâmetros empíricos do solvente, o que pode ser limitante para uma descrição apropriada da influência do solvente no equilíbrio ceto-enólico.

Na Tabela 3, pode-se observar que este método de cálculo e o modelo para descrição do solvente não foram capazes de descrever o equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila nos solventes testados, principalmente para os solventes mais polares, em que a forma enólica representaria somente 4% da população de equilíbrio, para todos estes solventes.

Porém, nos resultados obtidos através da integração dos sinais nos espectros de RMN- ^1H (Tabela 3), a população da forma enol é em média de 60%. Assim com para os solventes polares, este método não descreve apropriadamente o comportamento do equilíbrio ceto-enólico, observado experimentalmente, nos solventes apolares. Nestes solventes, as integrações dos sinais nos espectros de RMN- ^1H , dos hidrogênios H_α para a forma ceto, e do grupo hidroxila para a forma enol, mostram uma população de equilíbrio da forma ceto muito menor do que a obtida através destes cálculos teóricos.

Logo, mudou-se o tipo de cálculo teórico optando por um método de DFT, utilizando o funcional ωB97XD , capaz de descrever interações a curta e longa distância com mais precisão que o B3LYP. Juntamente com este método adotou-se o conjunto de bases de Dunning, aug-cc-pVTZ, assim como no estudo anterior. Porém, este conjunto de bases engloba mais funções que o conjunto aug-cc-pVDZ, sendo assim capaz de descrever com mais precisão a polarizabilidade das ligações. O modelo utilizado para a descrição do solvente foi mantido igual ao primeiro estudo, sendo aplicado PCM para a simulação do solvente.

Os resultados experimentais confirmam que este método de cálculo descreveu com mais precisão o equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila em diferentes solventes. No entanto, é possível notar algumas discrepâncias em relação aos resultados mostrados nos espectros de RMN- ^1H , principalmente para o benzeno. Em benzeno, os resultados dos cálculos para as populações mostram uma quantidade ínfima da forma ceto, de 3,93%, quando é observada uma população de 20,12%. Entretanto, de modo geral, os dados obtidos através do método ωB97XD com conjunto de bases aug-cc-pVTZ e descrição do solvente por PCM, mostram que os cálculos foram capazes

de descrever o equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila de modo bastante satisfatório.

Todos os métodos supracitados não são os mais indicados para a descrição de sistemas que possam envolver interações intermoleculares importantes entre o soluto e o solvente, ou ligações de hidrogênio, sejam estas intra ou intermoleculares. O fato dos compostos 1,3-dicarbonílicos apresentarem dois ou três átomos de oxigênio próximos uns dos outros, possibilita a existência deste tipo de interação, que pode ter importante influência no equilíbrio ceto-enólico destes compostos. Diante do comportamento do equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, em água, que é bastante intrigante, surge a necessidade de buscar um método que seja capaz de descrever a influência destas interações no equilíbrio.

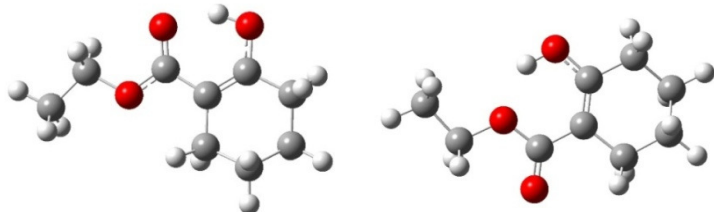
O funcional M06-2X é um funcional híbrido e parametrizado, incluindo somente átomos não-metálicos. Este funcional é indicado para estudos em termoquímica e de interações não-covalentes. O conjunto de bases foi mantido igual ao estudo anterior. Porém, o modelo de simulação do solvente foi alterado para um modelo universal de solvatação (SMD) que utiliza, além da constante dielétrica, parâmetros como, acidez e basicidade, índice de refração e tensão superficial.

Tabela 3. Comparativo entre os resultados dos cálculos para a população de equilíbrio (%) do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, obtidos por diferentes níveis de teorias e em diferentes solventes.

	MP2/aug-cc- pVDZ/PCM		ω B97XD/aug-cc- pVTZ/PCM		M06-2X/aug-cc- pVTZ/SMD		Experimental	
	% enol	% ceto	% enol	% ceto	% enol	% ceto	enol	ceto
Benzeno	62	38	96,07	3,93	-	-	79,89	20,12
CHCl ₃	24	76	75,4	24,6	84,20	15,81	78,30	21,70
CH ₂ Cl ₂	10	90	79,5	20,05	83,49	16,51	77,92	22,07
CH ₃ CN	4	96	61,67	38,33	69,95	30,36	77,46	22,54
DMSO	4	96	58,68	41,58	61,68	38,31	57,47	42,52

Na Tabela 4 são mostrados os resultados encontrados com os cálculos teóricos para molécula isolada com nível de teoria M06-2X e conjunto de funções de bases aug-cc-pVTZ. Pode-se observar que foram caracterizados dois mínimos para a forma enólica, que foram chamados de enol-1a e enol-1b. Pode-se observar que no enol-1a existe uma grande proximidade entre o átomo de hidrogênio do grupo hidroxila e o oxigênio da carbonila do grupo éster. Isto indica que, na forma isolada existe uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio do grupo hidroxila e a carbonila. Isto sugere a formação de um pseudo anel de seis membros.

Tabela 4. Formas enólicas mais estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}), população de cada conformero (%) e momento de dipolo elétrico (D) calculados com nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ (molécula isolada).

		
	enol-1a	enol-1b
ΔG (kcal mol^{-1})	0,0	4,02
População (%)	99,74	0,11
μ (D)	3,327	2,079

Conforme previamente descrito na literatura, a formação deste pseudo anel *via* ligação de hidrogênio, gera uma estabilidade importante nas formas enólicas dos compostos 1,3 dicarbonílico. Os valores de diferença de energia (kcal mol^{-1}) observados para estrutura enol-1a com relação aos outros mínimos caracterizados confirma que, para a molécula isolada, a forma enólica é favorecida como mostram os resultados dos cálculos para as populações no equilíbrio ceto-enólico. Portanto, alterações na temperatura, solvente e interações intermoleculares poderiam alterar a composições do equilíbrio ceto-enólico. Para a forma enol-1b percebe-se que a ordem de ligação¹⁰³ do

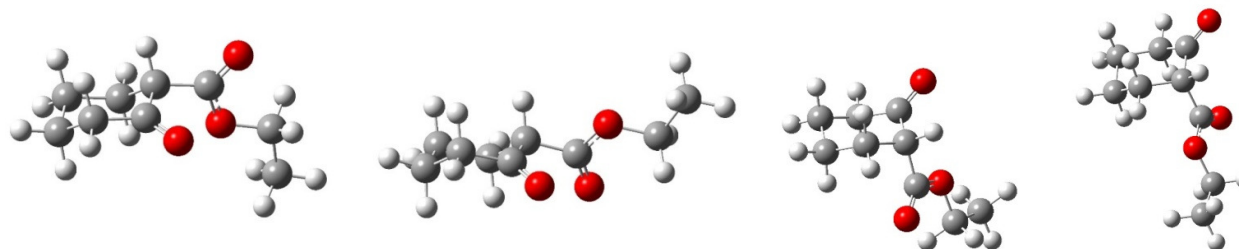
anel de seis membros é menor, pois não é observado o sistema de ligações duplas conjugadas, como no caso do enol-1a.

Na Tabela 5 são mostrados os resultados dos cálculos para a molécula isolada, das formas ceto, com nível de teoria M06-2X e conjunto de bases aug-cc-pVTZ.

Pode-se observar que as estruturas ceto-2b-gauche-1 e ceto-2a-cis-1 são as mais estáveis, sendo que uma pequena mudança na orientação do substituinte do carboxilato de etila define a diferença entre as duas estruturas. O ceto-2b-gauche-1 tem o substituinte orientado em equatorial, enquanto as formas ceto-2a-cis-2 e ceto-2a-cis-1 o substituinte está orientado em axial. Isso demonstra um equilíbrio conformacional entre as formas ceto. Entretanto, para a molécula isolada, conforme pode ser visto nas Tabelas 4 e 5, os cálculos mostraram que a população das formas ceto são praticamente inexistentes, devido a grande estabilidade da forma enol-1a. Nos tautômeros ceto não existe a interação de hidrogênio intramolecular que é determinante para a estabilização das formas enol-1a e enol-1b, considerando a molécula isolada. As formas ceto-2b-gauche-2 e ceto-2a-cis-2 são as menos estáveis (Tabela 5), mas ainda assim podem ter alguma representatividade na composição do equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila. Tendo em vista de que a composição de equilíbrio pode ser formada por todas as estruturas estáveis.

Realizou-se o espectro de RMN- ^1H em benzeno ($\epsilon = 2,2706$), na tentativa de simular a molécula isolada ($\epsilon = 1,0$). O resultado da integração dos sinais referente ao ^1H da hidroxila proveniente do tautômero enol, e do sinal referente ao H_α proveniente do tautômero ceto, mostrou que no equilíbrio ceto-enólico, em benzeno, a forma enólica é a majoritária, com uma população de 79,36 % (Figura 2). Estes dados corroboram a tendência observada nos resultados teóricos obtidos para a molécula isolada.

Tabela 5. Mínimos encontrados para as formas ceto, diferença de energia (kcal mol⁻¹), população de cada conformero (%) e momento de dipolo elétrico (D) calculados com nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ (molécula isolada).



	ceto-2b-gauche-2	ceto-2b-gauche-1	ceto-2a-cis-1	ceto-2a-cis-2
ΔG (kcal mol ⁻¹)	4,98	4,48	4,52	4,86
População (%)	0,02	0,05	0,05	0,03
μ (D)	5,239	4,818	5,987	2,667

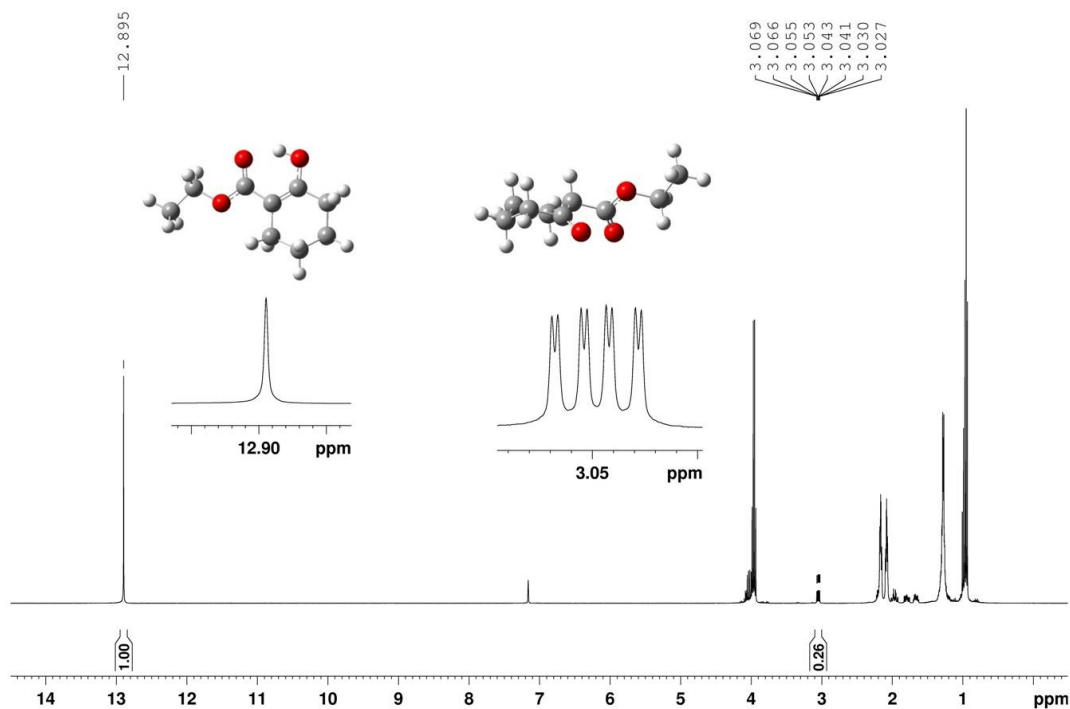


Figura 2. Espectro de RMN- ^1H do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila, em benzeno- d_6 , 400 MHz em temperatura de 25 °C.

Na Figura 2 é mostrado o espectro de RMN- ^1H em benzeno, com as ampliações dos sinais das formas enólica e ceto. Observa-se que o sinal do hidrogênio pertencente ao grupo hidroxila aparece como um singleto em 12,90 ppm, sendo este deslocamento químico característico de um hidrogênio envolvido em uma ligação de hidrogênio intramolecular em um tautômero enol. O sinal do hidrogênio localizado entre às carbonilas (H_α) da forma ceto é um dubleto de dubletos de dubletos (ddd), com deslocamento químico de 3,05 ppm. Por apresentar uma multiplicidade ddd com três constantes de acoplamento (J) distintas, corrobora que a conformação mais estável neste tautômero apresenta o H_α com orientação axial. Sendo o acoplamento (J) de 10,3 Hz, característico de acoplamentos do tipo $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}3\text{ax}}$; o acoplamento (J) é de 5,5 Hz, característico de acoplamento $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}3\text{eq}}$; e o outro acoplamento (J) é de 1,2 Hz, que corresponde ao acoplamento $^4J_{\text{H}\alpha\text{-H}6\text{ax}}$ conforme Figura 3. Dados da literatura mostram que o acoplamento $^4J_{\text{H}\alpha\text{-H}6\text{ax}}$ ocorre somente nos compostos carbonilados¹⁰⁴.

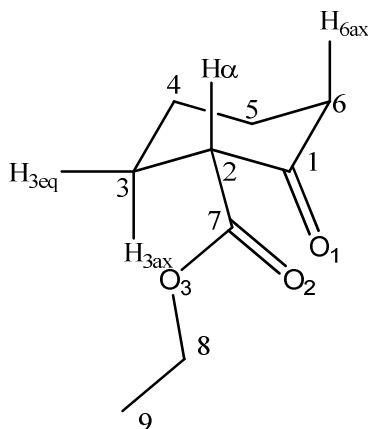


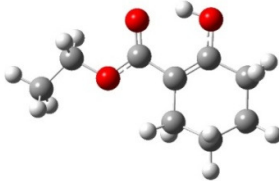
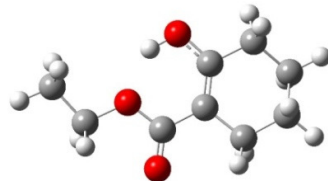
Figura 3. Identificação de todos os átomos presentes na molécula do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila.

A partir dos dados obtidos experimentalmente, através dos experimentos de RMN- ^1H em benzeno, procedeu-se um cálculo teórico para simulação da solvatação do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila neste mesmo solvente, utilizando o método MP2 e conjunto de base aug-cc-pVDZ, o método utilizado para a simulação do solvente foi PCM. Estes cálculos foram realizados somente para o tautômero enol e o tautômero ceto mais estáveis. Os resultados mostram que a forma enol ainda é a mais estável, sendo também a espécie majoritária no equilíbrio ceto-enólico em benzeno, com uma população de 62%. Todavia, estes dados não corroboram com os dados experimentais mostrados anteriormente. Evidenciando que outros métodos de cálculos teóricos e de descrição do solvente deveriam ser buscados.

Após a observação dos resultados discutidos anteriormente, realizou-se um estudo do efeito do solvente no equilíbrio ceto-enólico, no qual foram aplicados cálculos teóricos de solvatação e realizados os experimentos de RMN- ^1H . Foram selecionados alguns solventes para realização dos cálculos teóricos e a obtenção dos espectros. Para os cálculos teóricos de solvatação foi utilizado o método universal de simulação do solvente SMD. Este método utiliza parâmetros como, constante dielétrica, índice de refração, tensão superficial, acidez e basicidade, para descrever o efeito do solvente.

Na Tabela 6 são apresentados os resultados dos cálculos teóricos obtidos para as formas enólicas do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila em clorofórmio.

Tabela 6. Formas enólicas estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}), população de cada conformero (%) e momento de dipolo elétrico (D) obtidas em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ considerando o efeito do solvente CHCl_3 .

		
	enol-1a	enol-1b
ΔG (kcal mol^{-1})	0,0	3,06
População (%)	83,71	0,49
μ (D)	3,169	1,984

Os resultados obtidos teoricamente para a forma enólica, em clorofórmio, estão de acordo com os resultados teóricos considerando a molécula isolada. Sendo o enol-1a o mínimo de energia global e consequentemente a forma majoritária no equilíbrio. A população do tautômero enol-1a corresponde a 83,71% da população total do equilíbrio ceto-enólico, em clorofórmio. Para o enol-1b, pode-se perceber que ocorre uma diminuição do ΔG em relação à forma isolada, de 4,02 para 3,06, que se reflete na população de equilíbrio, passando de 0,11% para 0,49%.

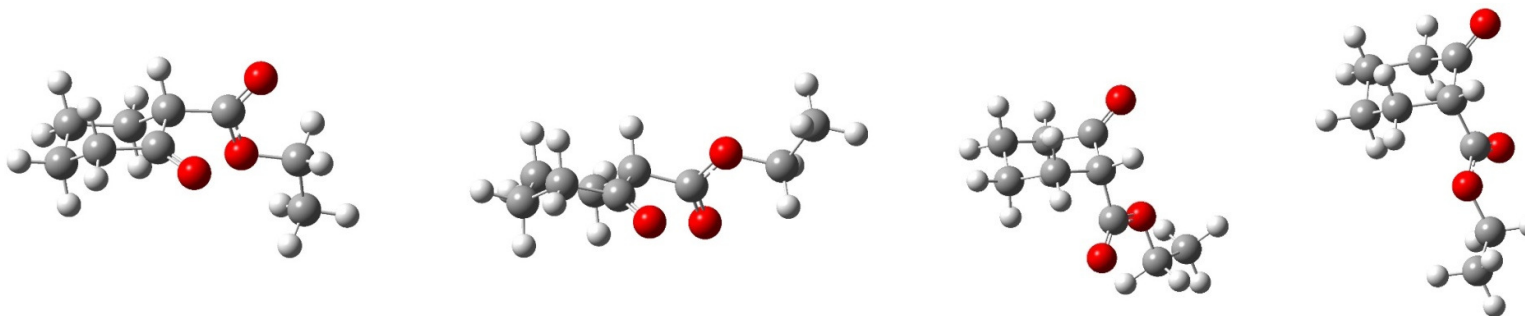
A diminuição da população da forma enol-1a, em relação aos cálculos teóricos considerando a molécula isolada, sugere que o aumento da polaridade do solvente tem influência na estabilidade do pseudo anel formado pela ligação de hidrogênio intramolecular, assim como, também pode influenciar na estabilização das formas ceto.

Na Tabela 7 são apresentados os resultados dos cálculos teóricos obtidos para as formas ceto do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila em clorofórmio.

De acordo com os resultados obtidos teoricamente, para as formas ceto da molécula do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila, em clorofórmio, pode-se observar na Tabela 6 que as estruturas mais estáveis (ceto-2b-gauche-2 e ceto-2b-gauche-1) são aquelas em que o substituinte carboxilato de etila apresenta orientação equatorial. Entretanto, existem outros dois mínimos ceto-2a-cis-1 e ceto-2a-cis-2 que também foram caracterizados. Há pouca diferença de energia entre as formas ceto-2b-gauche-2 e ceto-2b-gauche-1, somente $0,04 \text{ kcal mol}^{-1}$. Como resultado desta pequena diferença de energia, observa-se uma população de 6,31 % da forma ceto-2b-gauche-1 e de 6,73 % da forma ceto-2b-gauche-2. Entretanto, podemos destacar que houve uma redução importante na diferença de energia entre as formas ceto quando se vai do meio isolado para clorofórmio. É interessante destacar que todas as formas da Tabela 7 são mais estáveis que o enol-1b. As formas em que o substituinte carboxilato de etila assume a orientação axial tem uma população menos expressiva entre as formas ceto, correspondendo a 2,37 % para forma ceto-2a-cis-1 e 2,49 % para forma ceto-2a-cis-2. Entretanto, todas as populações calculadas para as formas ceto são maiores que a população do enol-1b, mostrando que o clorofórmio causou uma grande estabilização da forma ceto em relação ao meio isolado.

Na Figura 4 é mostrado o espectro de RMN- ^1H em clorofórmio, com as ampliações dos sinais da forma enólica e da forma ceto. Observa-se que o sinal do hidrogênio pertencente ao grupo hidroxila aparece como um singlete em 12,24 ppm, sendo este deslocamento químico característico de um hidrogênio envolvido em uma ligação de hidrogênio intramolecular. O sinal do hidrogênio H_α , da forma ceto, é um dubleto de dubletos de dubletos (ddd), com deslocamento químico de 3,36 ppm. Por apresentar uma multiplicidade ddd com três constantes de acoplamento (J) distintas, corrobora que a conformação mais estável neste tautômero apresenta o H_α com orientação axial. Sendo o acoplamento (J) de 9,53 Hz, característico de acoplamentos do tipo $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}3\text{ax}}$; o acoplamento (J) é de 5,85 Hz, característico de acoplamento $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}3\text{eq}}$; e o outro acoplamento (J) é de 1,22 Hz, que corresponde ao acoplamento $^4J_{\text{H}\alpha\text{-H}6\text{ax}}$, conforme Figura 3.

Tabela 7. Formas ceto estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}), população de cada conformero (%) e momento de dipolo elétrico (D) obtidos em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ considerando o efeito do solvente CHCl_3 .



	ceto-2b-gauche-2	ceto-2b-gauche-1	ceto-2a-cis-1	ceto-2a-cis-2
ΔG (kcal mol^{-1})	1,49	1,53	2,37	2,49
População (%)	6,73	6,31	1,52	1,25
μ (D)	4,961	4,446	5,695	2,451

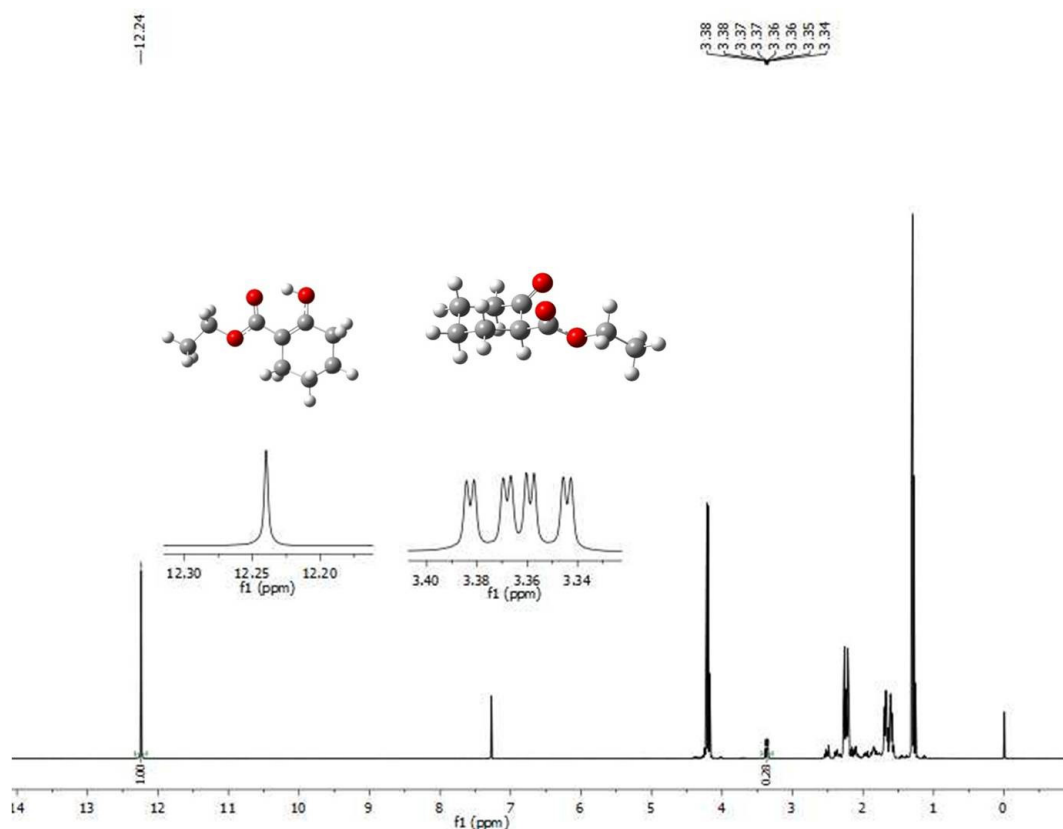


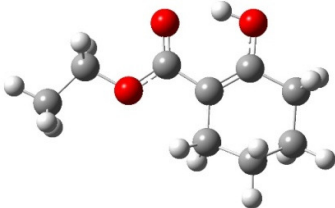
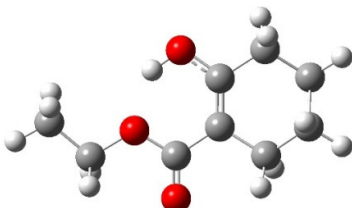
Figura 4. Espectro de RMN- ^1H do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila, em CDCl_3 , 400 MHz a 25 °C.

Porém, nos dados extraídos do espectro de RMN- ^1H citados anteriormente, pode-se perceber uma diminuição do valor do $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H3ax}}$, em relação ao observado no espectro de RMN- ^1H em benzeno. Este efeito pode estar associado a um aumento da população dos conformeros cet-2a-cis-1 e cet-2a-cis-2 no equilíbrio conformacional do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila. Nestes conformeros o substituinte apresenta a orientação axial, consequentemente, o $\text{H}\alpha$ apresenta orientação equatorial. Sendo, o acoplamento (J) $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H3ax}}$ um somatório de todos os acoplamentos (J) que ocorrem em um caminho com distância de três ligações envolvendo, o $\text{H}\alpha$ e o $\text{H}_{3\text{eq}}$. Assim como a Relação de Karplus¹⁰⁵ estabelece uma relação entre o valor dos $^3J_{\text{H-H}}$ e o ângulo diedro das ligações do caminho do acoplamento, e mostra que quanto mais próximo de 90° for o ângulo diedro das ligações, menos efetivo é o acoplamento (J) e menor é o seu valor. Outro fator que corrobora com esta hipótese é o aumento do valor de $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H3eq}}$. Pois, o ângulo diedro entre o $\text{H}\alpha$ e o $\text{H}_{3\text{eq}}$ seria de aproximadamente zero, neste ângulo o

acoplamento (J) é mais efetivo e maior o seu valor. Estes fatos corroboram com a hipótese de que a diminuição do valor do $^3J_{H\alpha-H3ax}$, se deve ao aumento da população de equilíbrio dos conformeros ceto-2a-cis-1 e ceto-2a-cis-2.

Na Tabela 8 são mostrados os resultados dos cálculos teóricos obtidos para as formas enólicas do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila solvatado em diclorometano.

Tabela 8. Formas enólicas estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}), população de cada conformero (%) e momento de dipolo elétrico (D) obtidos em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito do solvente CH_2Cl_2 .

		
	enol-1a	enol-1b
ΔG (kcal mol^{-1})	0,0	3,06
População (%)	83,01	0,47
μ (D)	3,273	2,058

Os resultados teóricos mostram que em diclorometano a estrutura enol-1a permanece como sendo a mais estável, devido à ligação de hidrogênio intramolecular e à formação de um pseudo anel de seis membros. Assim como nos resultados teóricos para a molécula isolada e em clorofórmio. Consequentemente, a estrutura enol-1a ainda é a forma majoritária no equilíbrio ceto-enólico. No entanto, é possível perceber que, os resultados dos cálculos mostram pouca alteração nas diferenças de energias e consequentemente nas populações com relação aos cálculos para a molécula solvatada em clorofórmio. Observa-se que ocorreu uma diminuição da população da forma enol-1a, no equilíbrio ceto-enólico, em diclorometano, quando comparado com os cálculos em clorofórmio. Podemos observar na Tabela 8 que o percentual da população da forma enol-1a foi de 99,74% na molécula isolada, para 83,01%, em diclorometano.

Na Tabela 9 são apresentados os resultados obtidos teoricamente para as formas ceto, mais estáveis, em diclorometano.

Conforme os resultados obtidos teoricamente, para as formas ceto da molécula do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila, em diclorometano, se pode observar na Tabela 9 que as estruturas mais estáveis são aquelas em que o substituinte carboxilato de etila apresenta orientação equatorial (ceto-2b-gauche-2 e ceto-2b-gauche-1). Dentre todas as forma ceto, o tautômero ceto-2b-gauche-1 é o mais estável, com ΔG de 1,34 em relação ao tautômero enol-1a. Observa-se uma população de 8,64 % da forma ceto-2b-gauche-1 e de 4,83 % da forma ceto-2b-gauche-2. As formas em que o substituinte carboxilato de etila assume a orientação axial tem uma população menos expressiva entra as formas ceto, correspondendo a 1,09 % da forma ceto-2a-cis-1 e 1,95 % da forma ceto-2a-cis-2. Pode-se observar um aumento nas populações das formas ceto em que o substituinte apresenta orientação equatorial, em relação aos cálculos para o clorofórmio.

Na Figura 5 é mostrado o espectro de RMN- ^1H em diclorometano, com as ampliações dos sinais das formas enólica e ceto.

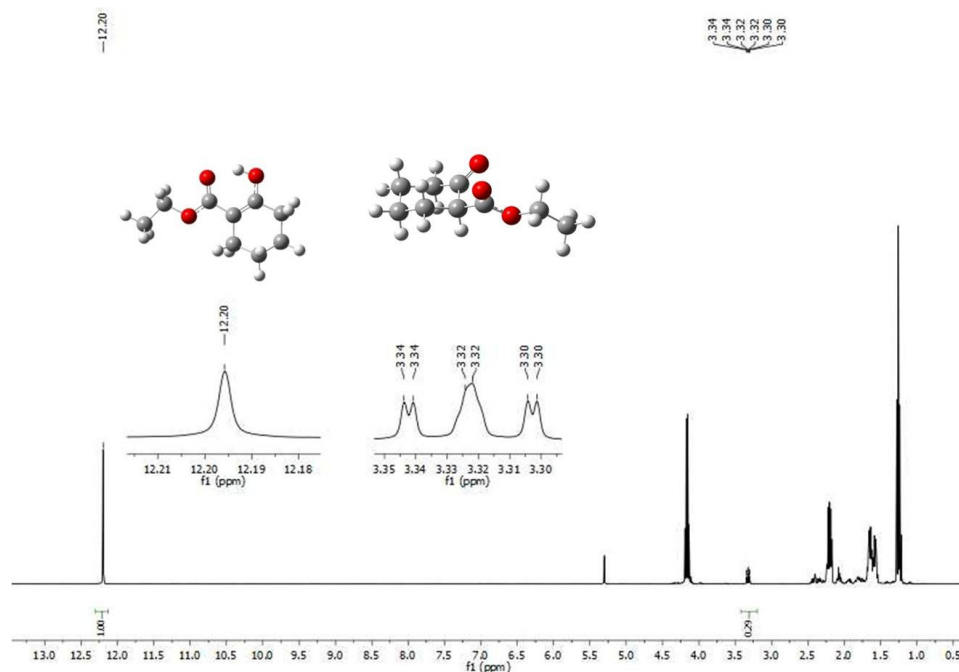
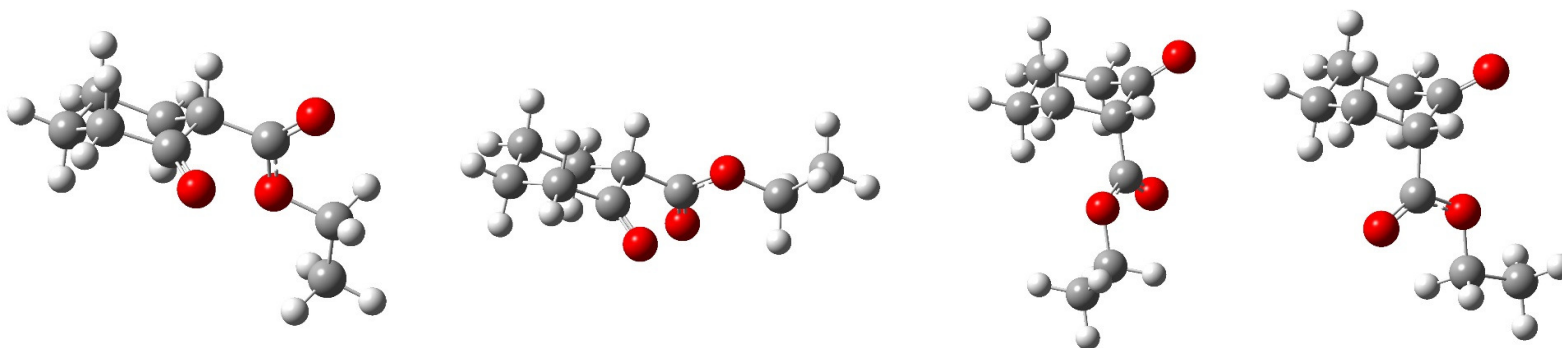


Figura 5. Espectro de RMN- ^1H do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila, em CD_2Cl_2 , 400MHz a 25 °C.

Tabela 9. Formas ceto estáveis, diferença de energia (kcal mol⁻¹), população de cada confômero (%) e momento de dipolo elétrico (D) obtidos em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito do solvente CH₂Cl₂.



	ceto-2b-gauche-2	ceto-2b-gauche-1	ceto-2a-cis-1	ceto-2a-cis-2
ΔG (kcal mol ⁻¹)	1,69	1,34	2,57	2,22
População (%)	4,83	8,64	1,09	1,95
μ (D)	5,146	4,662	5,898	2,555

Observa-se que o sinal do hidrogênio pertencente ao grupo hidroxila aparece como um singleto em 12,20 ppm, sendo este deslocamento químico característico de um hidrogênio envolvido em uma ligação de hidrogênio intramolecular. O sinal do hidrogênio H_α , da forma ceto, já não pode ser considerado um dubleto de dubletos de dubletos (ddd), como os sinais do H_α em benzeno e clorofórmio. Isto se deve ao sinal estar bastante destorcido devido à diminuição da constante de acoplamento (J). O deslocamento químico é de 3,32 ppm. Porém, o software aplicado para o processamento dos espectros ainda considera o sinal como um ddd. Por esta razão, é possível calcular as constantes de acoplamento (J), ainda que possivelmente, com uma margem de erro maior que nos espectros obtidos utilizando outros solventes deuterados. As três constantes de acoplamento (J) distintas são: o acoplamento (J) de 7,81 Hz, característico de acoplamentos do tipo $^3J_{H\alpha-H3ax}$; o acoplamento (J) é de 6,79 Hz, característico de acoplamento $^3J_{H\alpha-H3eq}$; e o outro acoplamento (J) é de 1,22 Hz, que corresponde ao acoplamento $^4J_{H\alpha-H6ax}$, conforme Figura 3.

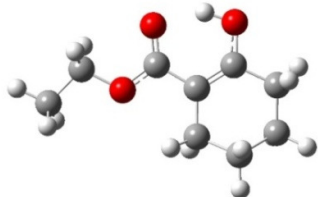
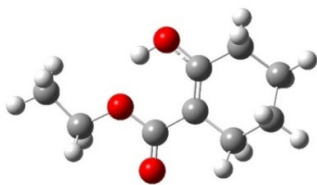
Os dados extraídos do espectro de RMN- 1H , citados anteriormente, mostram uma diminuição do valor do $^3J_{H\alpha-H3ax}$, em relação ao observado no espectro de RMN- 1H em clorofórmio. Este efeito está associado a um aumento da população dos confôrmeros ceto-2a-cis-1 e ceto-2a-cis-2 no equilíbrio conformacional do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila. Este aumento das populações de equilíbrio dos confôrmeros, nos quais o substituínte apresenta a orientação axial, é mais significativo nos solventes halogenados. Nos demais solventes não é observado variações expressivas nas constantes de acoplamento (J) do H_α .

Os resultados dos espectros de RMN- 1H , em diclorometano e em clorofórmio, mostram que pode existir uma tendência para o aumento da polaridade do solvente e a diminuição da diferença de energia entre as formas ceto e enólicas. Porém, como mostrado mais adiante, não foi observado uma relação entre a polaridade do solvente e o aumento da população dos confôrmeros ceto-2a-cis-1 e ceto-2a-cis-2. Este fato indica que os solventes halogenados podem influenciar o equilíbrio conformacional. Todavia, os métodos de cálculos teóricos e de simulação do solvente não foram capazes de descrever este comportamento, por não terem sido desenvolvidos para tal. Futuramente, experimentos de RMN- 1H em outros solventes halogenados e cálculos de dinâmica

molecular podem ser empregados avaliar o equilíbrio conformacional do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila.

Na Tabela 10 os resultados dos cálculos teóricos obtidos para as formas enólicas do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila solvatado em acetona.

Tabela 10. Formas enólicas estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}), população de cada conformero (%) e momento de dipolo elétrico (D) obtidos em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito do solvente acetona.

	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div>	
	enol-1a	enol-1b
ΔG (kcal mol^{-1})	0,0	2,87
População (%)	69,30	0,37
μ (D)	3,322	2,081

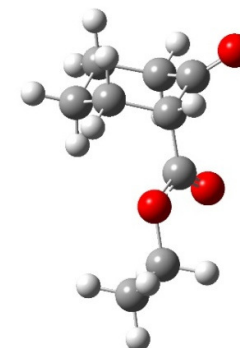
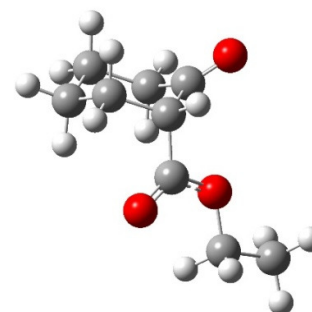
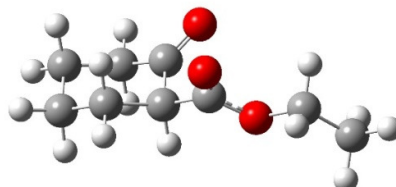
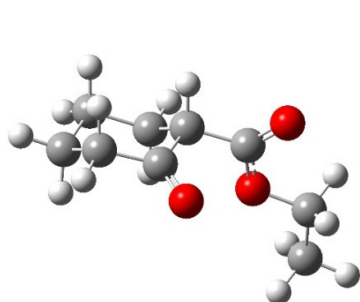
Os resultados teóricos mostram que em acetona a estrutura enol-1a permanece como sendo a mais estável, devido à ligação de hidrogênio intramolecular e à formação de um pseudo anel de seis membros. Assim como nos resultados teóricos para a molécula isolada, clorofórmio e diclorometano. Consequentemente, a estrutura enol-1a ainda é a forma majoritária no equilíbrio ceto-enólico. No entanto, é possível perceber que os resultados dos cálculos mostram uma alteração nas diferenças de energias e, consequentemente, nas populações com relação aos cálculos para a molécula isolada e para os solventes de menor polaridade. Observa-se uma diminuição da população da forma enol-1a, no equilíbrio ceto-enólico em acetona, quando comparado com os cálculos para a molécula isolada. Pode-se observar na Tabela 10 que o percentual da população da forma enol-1a foi de 99,74% na molécula isolada, para 69,3% em acetona.

Na Tabela 11 são mostrados os resultados teóricos para as formas ceto em acetona.

De acordo com os resultados obtidos teoricamente, para as formas ceto da molécula do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila em acetona, pode-se observar na Tabela 11 que as estruturas mais estáveis (ceto-2b-gauche-2 e ceto-2b-gauche-1) são aquelas em que o substituinte carboxilato de etila apresenta orientação equatorial. Entretanto, existem outros dois mínimos ceto-2a-cis-1 e ceto-2a-cis-2 que também foram caracterizados. Dentre todas estas formas cetos, o tautômero ceto-2b-gauche-1 é o mais estável com uma diferença de energia de $0,11 \text{ kcal mol}^{-1}$ em relação ao enol-1a. Entretanto, podemos destacar que houve uma redução importante na diferença de energia entre as formas enólicas e ceto quando se vai do meio isolado para acetona. É interessante destacar que todas as formas da Tabela 11 são mais estáveis que o enol-1b (Tabela 10). Na Tabela 11 para os cálculos teóricos em acetona observa-se uma população de 17,83 % da forma ceto-2b-gauche-1 e de 7,21 % da forma ceto-2b-gauche-2. As formas em que o substituinte carboxilato de etila assume a orientação axial tem uma população menos expressiva entre as formas ceto, correspondendo a 3,54 % da forma ceto-2a-cis-1 e 1,74 % da forma ceto-2a-cis-2. Entretanto, todas as populações calculadas para as formas ceto são maiores que a população do enol-1b, mostrando que a acetona causou uma grande estabilização da forma ceto em relação ao meio isolado e aos solventes apolares.

Na Figura 6 é mostrado o espectro de RMN- ^1H , com as ampliações dos sinais da forma enol e da forma ceto.

Tabela 11. Formas cetos estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}), população de cada conformero (%) e momento de dipolo elétrico (D) obtidos em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito do solvente acetona.



	ceto-2b-gauche-2	ceto-2b-gauche-1	ceto-2a-cis-1	ceto-2a-cis-2
ΔG (kcal mol^{-1})	0,23	0,11	1,30	1,53
População (%)	7,21	17,83	3,54	1,74
μ (D)	5,229	4,7905	5,975	2,653

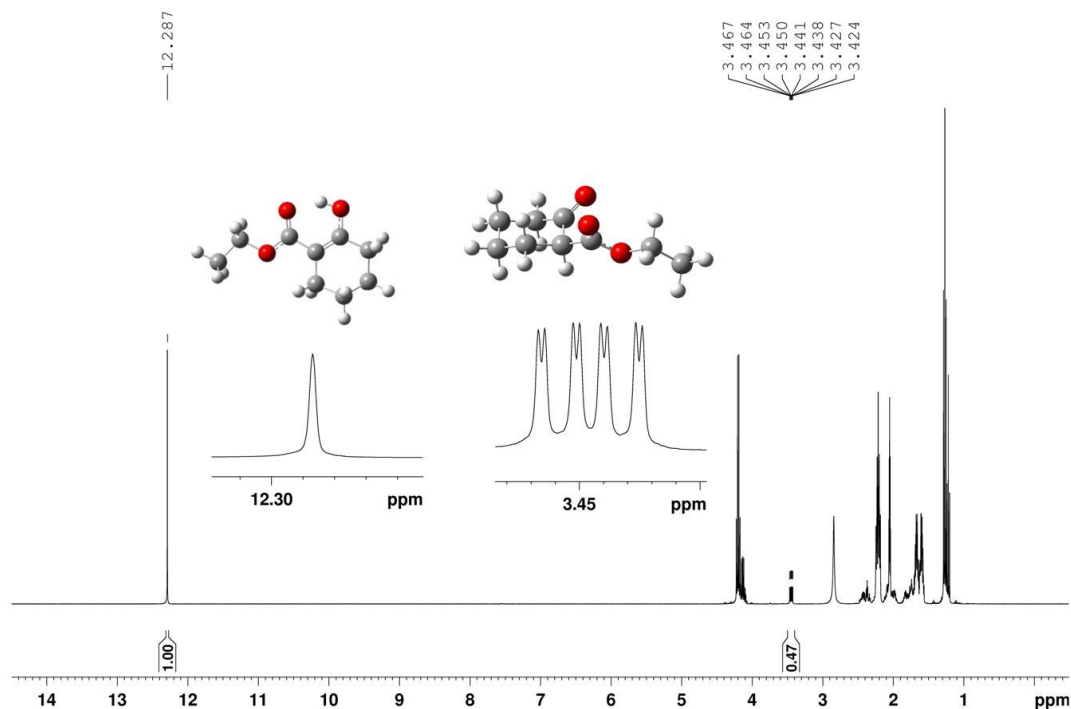


Figura 6. Espectro de RMN- ^1H do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, em acetona, 400 MHz em temperatura de 25 °C.

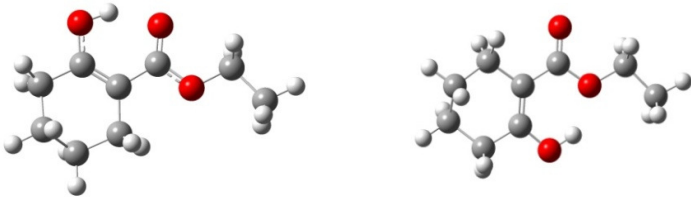
A determinação da composição do equilíbrio através da integração dos sinais mostrou que, experimentalmente, 30,69 % corresponde ao tautômero ceto e 69,67 % corresponde ao tautômero enol. Este resultado corrobora a tendência apresentada nos cálculos teóricos em acetona, mostrados nas Tabelas 10 e 11. Pode-se observar que o sinal do hidrogênio pertencente ao grupo hidroxila aparece como um singlete em 12,29 ppm.

O sinal do hidrogênio entre às carbonilas, H_α , é um dubleto de dubletos de dubletos (ddd), com deslocamento químico de 3,45 ppm. Por ser um sinal ddd, possui três constantes de acoplamento (J) distintas, evidenciando que a conformação em que o H_α está na posição axial seria a conformação majoritariamente adotada pela molécula na forma ceto, conforme foi apresentado nos cálculos teóricos. Sendo o acoplamento (J) de maior valor igual a 10,36 Hz, este valor é característico de acoplamentos do tipo $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}3\text{ax}}$; o acoplamento (J) de 5,77 Hz, característico dos acoplamentos $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}3\text{eq}}$; o acoplamento (J) de 1,11 Hz, que corresponde ao acoplamento $^4J_{\text{H}\alpha\text{-H}6\text{ax}}$. A forma de identificação dos acoplamentos (J) é mostrada na Figura 3.

Pode-se afirmar, de acordo com estes resultados, que o solvente diminuiu a barreira energética de interconversão entre os tautômeros ceto e enol do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, provavelmente devido à redução da importância da ligação de hidrogênio intramolecular nas formas enol-1a e enol-1b. A diminuição na importância da interação de hidrogênio intramolecular, causado pelo aumento da polaridade do solvente, favoreceu o aumento das populações das formas ceto-2b-gauche-2, ceto-2b-gauche-1, ceto-2a-cis-1 e ceto-2a-cis-2. Isto pode ser facilmente observado nos resultados dos cálculos teóricos para a molécula isolada e para a simulação dos solventes: benzeno, clorofórmio e acetona. Assim como no resultado experimental que corrobora com o cálculo das populações de equilíbrio. No qual, a diminuição da diferença de energia entre as formas ceto e enol acarreta em um aumento das populações das formas ceto. Logo, decidiu-se aumentar ainda mais a polaridade do solvente e realizar os cálculos e os experimentos em água.

Nas Tabelas 12 e 13 são mostrados os resultados obtidos teoricamente para a molécula do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila solvatada em água. Foi utilizado nível de teoria M06-2X e conjunto de bases aug-cc-pVTZ; o solvente foi descrito através do método SMD.

Tabela 12. Formas enólicas estáveis, diferença de energia (kcal mol^{-1}), população de cada conformero (%) e momento de dipolo elétrico (D) obtidos em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito da água como solvente.

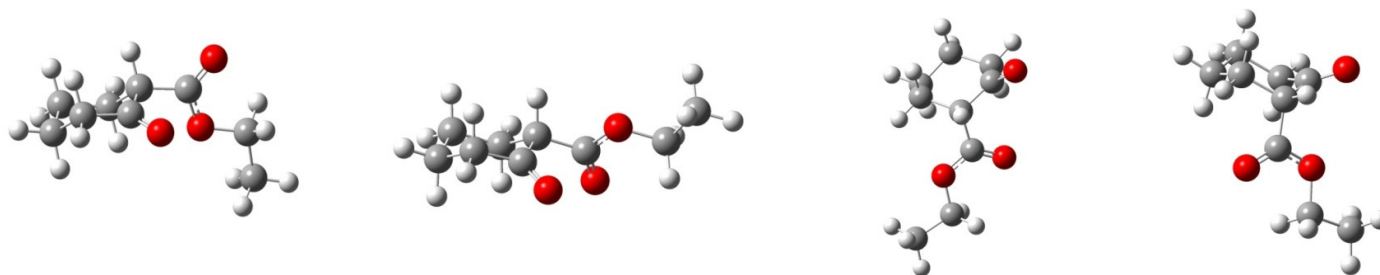


	enol-1a	enol-1b
ΔG (kcal mol^{-1})	0,28	2,30
População (%)	28,42	0,93
μ (D)	3,656	2,684

Como podemos observar na Tabela 12 o tautômero enol-1a possui uma diferença de energia de $0,28 \text{ kcal mol}^{-1}$ com relação à forma mais estável, logo esta estrutura molecular não corresponde mais ao mínimo global, como nos casos anteriores (molécula isolada e solvatada em benzeno e acetona) e sua contribuição para a população no equilíbrio é de apenas 28,42%. Para o enol-1b, não há mudanças significativas na energia com relação aos resultados anteriores. Assim, observa-se que a água exerceria uma função desestabilizadora, pois romperia a interação de hidrogênio intramolecular existente na forma enol-1a. Devido à solvatação da molécula em água passaria a existir a formação de ligações de hidrogênio intermolecular entre a água o 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila. Os cálculos teóricos realizados em água mostram claramente que houve uma inversão do comportamento observado nos demais solventes.

De acordo com os resultados obtidos nos cálculos para as formas ceto da molécula do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, em água, pode-se observar na Tabela 8 que as estruturas mais estáveis (ceto-2b-gauche-2 e ceto-2b-gauche-1) são aquelas em que o substituinte assume a orientação equatorial. Dentre estas, o tautômero ceto-2b-gauche-1 é o mais estável, correspondendo ao mínimo de energia global e apresentando a maior contribuição na composição de equilíbrio ceto-enólico, em água, com uma população de 45,41%. Este resultado corrobora com a hipótese de que a água influencia no equilíbrio ceto-enólico através das ligações de hidrogênio intermoleculares desestabilizando a formação do pseudo anel.^{41-42,72} A água possui a constante dielétrica de 78,35, sendo um solvente polar prótico, diferentemente de todos outros solventes testados anteriormente, sendo estes apolares ou polares apróticos.

Tabela 13. Formas cetos estáveis, diferença de energia (kcal mol⁻¹), população de cada confômero (%) e momento de dipolo elétrico (D) obtidos em nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ, considerando o efeito da água como solvente.



	ceto-2b-gauche-2	ceto-2b-gauche-1	ceto-2a-cis-1	ceto-2a-cis-2
ΔG (kcal mol ⁻¹)	0,67	0,0	1,53	1,08
População (%)	14,52	45,41	3,38	7,32
μ (D)	5,992	5,505	6,893	2,764

Na Figura 7, é mostrado o espectro de RMN- ^1H em água e a ampliação do sinal da forma ceto. Pode-se observar que, não existe um sinal referente ao hidrogênio pertencente ao grupo hidroxila da forma enólica. Isso demonstra, experimentalmente, que em meio aquoso a forma enólica é completamente desestabilizada não sendo observada no espectro de RMN- ^1H . Em relação aos resultados anteriores, em benzeno, clorofórmio, diclorometano e acetona observa-se uma inversão no comportamento do equilíbrio ceto-enólico.

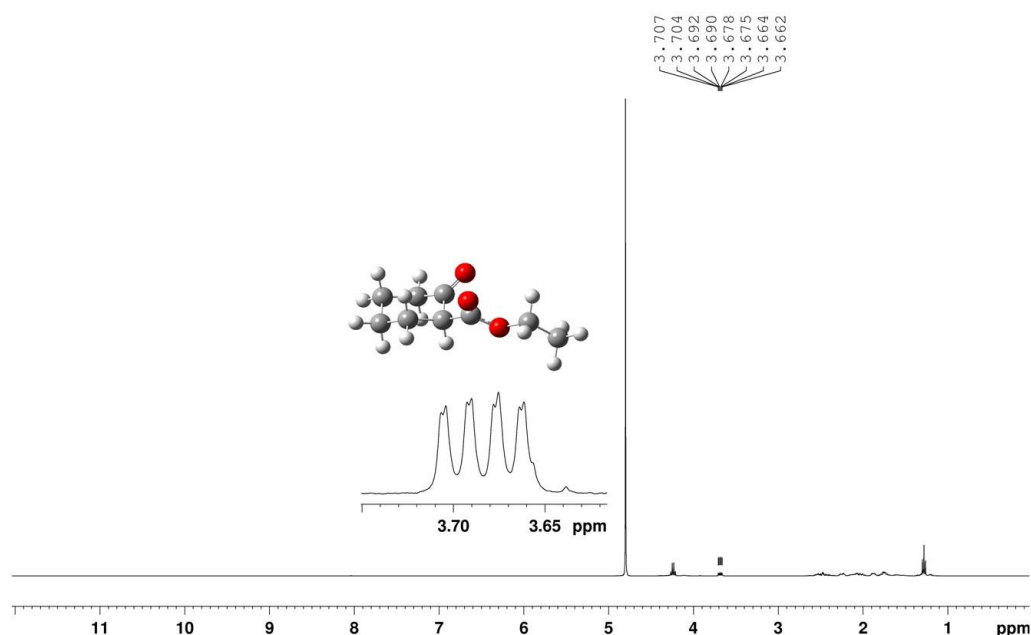


Figura 7. Espectro de RMN- ^1H do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila, em água, 400 MHz em temperatura de 25 °C.

O sinal do hidrogênio entre às carbonilas, H_α , é um dubleto de dubletos de dubletos (ddd), com deslocamento químico (δ) de 3,68 ppm. Por ser um sinal ddd, possui três constantes de acoplamento (J) distintas, evidenciando que a conformação em que o H_α assume a orientação axial é a conformação majoritariamente adotada pela molécula. Sendo o acoplamento (J) de maior valor igual a 11,38 Hz, este valor é característico de acoplamentos do tipo $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}3\text{ax}}$; o acoplamento (J) é de 5,64 Hz, característico de acoplamentos $^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}3\text{eq}}$; e o acoplamento (J) de 1,22 Hz, que corresponde $^4J_{\text{H}\alpha\text{-H}6\text{ax}}$, conforme numeração mostrada na Figura 3.

A partir dos resultados apresentados na Tabela 14, pode-se observar uma relação entre o aumento do deslocamento do hidrogênio H_α e a polaridade do solvente. O mesmo não ocorre para o hidrogênio da hidroxila da forma enólica, onde a polaridade do solvente parece não exercer influência no deslocamento químico. Este comportamento sugere um aumento da labilidade da ligação C - H_α conforme o aumento da polaridade do solvente. Pode-se observar também uma pequena variação nas constantes de acoplamentos vicinais $^3J_{H_\alpha-H_{ax}}$ com a variação do solvente, isto indica as demais formas ceto (ceto-2b-gauche-2, ceto-2a-cis-1 e ceto-2a-cis-2) vão se tornando mais importante com o aumento da polaridade do solvente.

Tabela 14. Valores dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento(J) obtidos a partir dos espectros de RMN- 1H , em diferentes solventes.

δ (ppm)/ J (Hz)	D ₂ O	DMSO	CD ₃ CN	Acetona	CD ₂ Cl ₂	CDCl ₃	C ₆ D ₆
δ_{H_α}	3,68	3,54	3,44	3,45	3,32	3,36	3,05
$^4J_{H_{ax}-H_{ax}}$	1,22	1,14	1,05	1,11	1,21	1,22	1,16
$^3J_{H_{ax}-H_{eq}}$	5,64	5,59	5,73	5,77	6,79	5,85	5,56
$^3J_{H_{ax}-H_{ax}}$	11,38	11,15	10,66	10,36	7,81	9,53	10,33
δ_{OH}	a	12,18	12,27	12,29	12,20	12,24	12,90

^atautômero enol não foi detectado neste solvente.

Na Tabela 15 é mostrado um comparativo dos resultados obtidos teórica e experimentalmente. Pode-se perceber a grande precisão do método M06-2X/aug-cc-pVTZ, modelando a solvatação por SMD, na descrição do equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila em diferentes solventes, com desvios menores que 10%, com exceção para a solvatação em água. Porém, os resultados obtidos para a água teoricamente mostram a mesma tendência que é observada nos resultados experimentais.

Neste comparativo entre os resultados teóricos e experimentais para os solventes utilizados (Tabela 15), pode-se perceber que há uma tendência no aumento da concentração da forma ceto de acordo com o aumento da polaridade do solvente.

Logo, para o caso da água, as populações no equilíbrio, obtidas teoricamente, demonstram a mesma tendência observada experimentalmente, apontando uma maior população da forma ceto (70,63%) em relação à forma enol (29,37%). Entretanto, experimentalmente, em meio aquoso, não foi observada a presença da forma enol. Este fato indica uma dificuldade do método teórico utilizado na descrição do sistema aquoso.

A literatura relata que, para os cálculos teóricos, a descrição satisfatória das interações intra- e intermoleculares pode ser bastante desafiadora, em especial, tratando-se de ligações de hidrogênio.⁴

Tabela 15. Resultados experimentais e teóricos, nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ/SMD, para o 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila em diferentes solventes.

Solvente	% teórico ceto	% _{exp} ceto	%teóricoenol	% _{exp} enol	ε
Água	70,63	100	29,37	-	78,35
Dimetilsulfoxido	38,31	42,52	61,68	57,47	46,83
Acetonitrila	30,36	22,54	69,95	77,46	35,69
Acetona	30,32	30,69	69,67	69,30	20,49
Diclorometano	16,51	22,07	83,49	77,92	8,93
Clorofórmio	15,81	21,70	84,20	78,30	4,71
Benzeno	-	20,12	-	79,89	2,27

Cálculos de *Natural Bond Orbital* (NBO) foram realizados no intuito de compreender a influência da polaridade do solvente nas interações entre os orbitais moleculares (OM) das ligações do pseudo anel de seis membros, na forma enol-1a e das ligações entre as carbonilas, na forma ceto-2b-gauche-1. Sendo estas as formas ceto e enol mais estáveis e majoritárias no equilíbrio ceto-enólico, de acordo com os resultados obtidos teoricamente.

As energias em kcal mol⁻¹ para as interações mais relevantes, obtidas através dos cálculos de NBO para a forma enólica, são mostrados na Tabela 16. A numeração dos

átomos da molécula do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila está de acordo com a numeração mostrada na Figura 3.

Tabela 16. Valores, em kcal mol⁻¹, para as energias das interações entre os orbitais moleculares para a forma enol do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila em diferentes solventes.

Interação	Isolada	Benzeno	Acetonitrila	Água
$n_{2O2} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$	19,35	21,05	23,96	18,27
$n_{1O2} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$	4,16	4,34	5,13	3,73
$n_{2O2} \rightarrow \sigma^*_{C2-C7}$	13,74	13,03	14,58	12,69
$n_{2O2} \rightarrow \sigma^*_{C7-O3}$	30,51	29,61	33,81	28,31
$n_{2O3} \rightarrow \pi^*_{C7-O2}$	53,49	55,05	68,73	56,80
Energia Total (kcal mol ⁻¹)	121,25	123,08	146,21	119,8

Os dados mostrados na Tabela 16 evidenciam a importância do pseudo anel de seis membros formado pela ligação de hidrogênio intramolecular e pelo sistema de ligações duplas. Sendo os maiores valores observados para a molécula solvatada em acetonitrila, corroborando com os resultados obtidos experimentalmente, em que a população da forma enol é de 77,46%, a maior entre os solventes polares.

Pode-se observar que a solvatação em água promove uma diminuição da energia das interações entre os OM em relação à molécula solvatada nos outros solventes. Este fato indica uma desestabilização do pseudo anel em água, e corrobora com os resultados dos cálculos teóricos de solvatação, bem como com os resultados experimentais, que mostram uma maior estabilidade para a forma ceto neste solvente.

Na Figura 8, são mostradas as interações entre os orbitais moleculares, citadas na Tabela 16.

Na Tabela 17 são mostradas as energias em kcal mol⁻¹ para as interações mais relevantes, obtidas através dos cálculos de NBO para a forma ceto. A numeração dos

átomos da molécula do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila está de acordo com a numeração mostrada na Figura 3.

Tabela 17. Valores, em kcal mol⁻¹, para as energias das interações entre os orbitais moleculares para a forma ceto do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila em diferentes solventes.

Interação	Isolada	Benzeno	Acetonitrila	Água
$n_{2O3} \rightarrow \pi^*_{C7=O2}$	61,82	62,15	63,94	66,26
$n_{2O2} \rightarrow \sigma^*_{C7-O3}$	38,34	38,50	37,60	35,87
$n_{2O2} \rightarrow \sigma^*_{C2-C7}$	23,78	23,65	22,64	21,43
$n_{1O2} \rightarrow \sigma^*_{C6-C1}$	23,74	23,65	22,55	21,23
$n_{2O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	28,03	28,18	27,09	25,72
Energia Total (kcal mol ⁻¹)	175,71	176,13	173,82	170,51

A partir das interações mostradas na Tabela 17 pode-se perceber que as interações que estabilizam o tautômero ceto são diferentes das envolvidas na estabilização da forma enólica. Neste caso, os pares de elétrons não-ligantes dos átomos de oxigênio têm simetria adequada para interagir com os orbitais σ^* das ligações C₁-C₂, C₁-C₆, C₂-C₇, C₇-O₃ e com o orbital π^* da ligação C₇=O₂. Estas interações são características para compostos 1,3-dicarbonílicos.

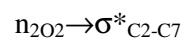
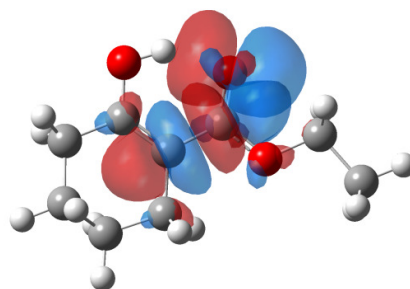
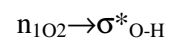
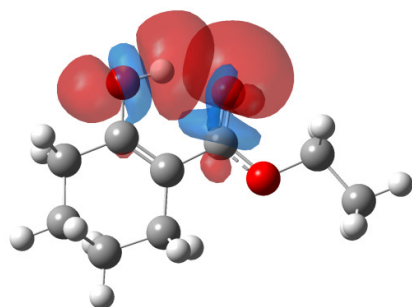
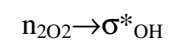
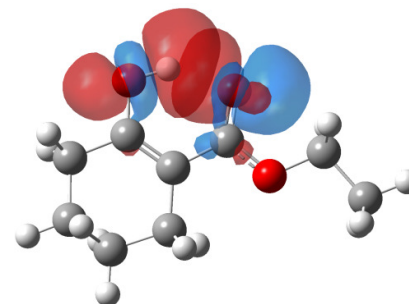
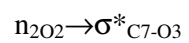
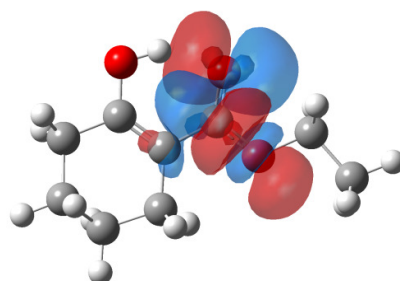
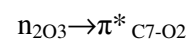
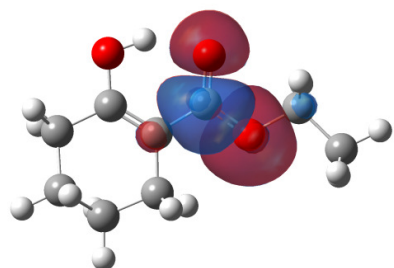


Figura 8. Interações entre os orbitais moleculares do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, na forma enol, obtidas através dos cálculos de NBO.

A interação mais relevante é a $n_{O3} \rightarrow \pi^*_{C7=O2}$. Pode-se observar um aumento na energia desta interação quando se vai da molécula isolada para a solvatada em água. Apesar da energia total das interações diminuir para a água em relação os demais solventes e à molécula isolada. Esta diminuição para forma ceto é menor do que para a forma enol. Este fato indica que as interações que estabilizam a molécula na forma enol são mais fracas em água do que para a forma ceto. O que corrobora com os dados apresentados na literatura, em que a água influencia na estabilidade do pseudo anel de seis membros formado no tautômero enol^{31-32,62}.

Na Figura 9, são mostradas as interações entre os orbitais moleculares, citadas na Tabela 17. Nota-se que os orbitais não ligantes dos átomos de oxigênio desempenham um papel importante nas interações observadas, através da doação de densidade eletrônica para os orbitais das ligações C-C vizinhas a estes átomos de oxigênio.

A fim de compreender melhor o papel da água no equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila, foram realizados uma série de experimentos de RMN-¹H, em que pequenas quantidades de água foram adicionadas ao meio. Os resultados demonstraram que a presença de água no meio influencia de forma determinante o equilíbrio ceto-enólico, deslocando-o no sentido da formação do tautômero ceto (Tabela 18).

Tabela 18. Resultados obtidos a partir da integração dos sinais nos espectros de RMN-¹H, para as proporções das formas ceto e enol.

	%enol	%ceto
Acetonitrila- <i>d</i> ₃	78,93	21,07
Acetonitrila- <i>d</i> ₃ + 5μL de D ₂ O	57,67	42,33
Acetonitrila- <i>d</i> ₃ + 10μL de D ₂ O	45,33	54,67
D ₂ O	Não detectado	100

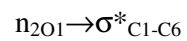
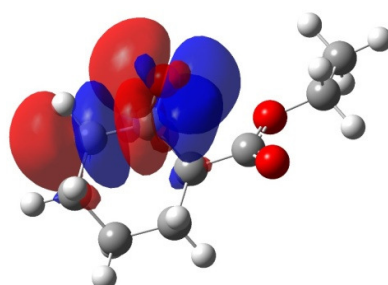
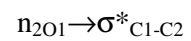
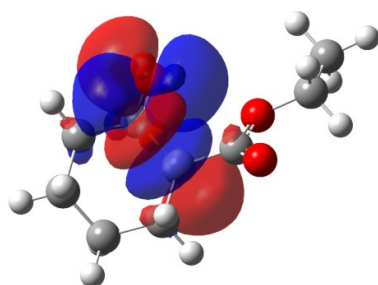
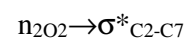
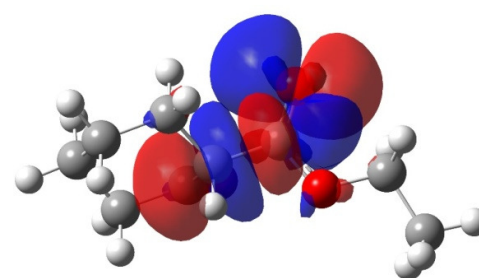
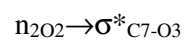
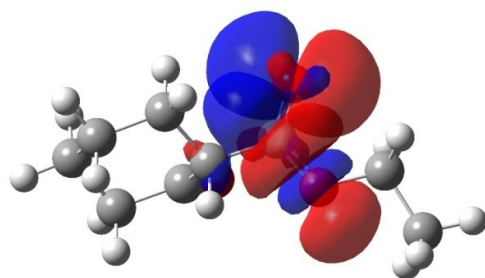
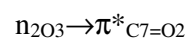
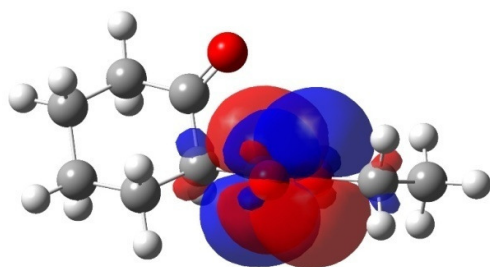


Figura 9. Interações entre os orbitais moleculares do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, na forma ceto, obtidas através dos cálculos de NBO.

Os resultados da Tabela 17 confirmam toda a tendência descrita anteriormente nos cálculos teóricos de solvatação, de NBO e nos resultados experimentais. O espectro de RMN- ^1H em acetonitrila pura mostra uma preferência pela forma enol com relação à forma ceto, 78,93 % e 21,07 %, respectivamente. Entretanto, adição de microlitros de água faz com que o equilíbrio ceto-enólico seja deslocado para a forma ceto, conforme a tendência mostrada através dos cálculos teóricos em benzeno, clorofórmio, diclorometano, acetona e água. A adição de 5 uL de D_2O à amostra analisada inicialmente faz com que a população da forma ceto aumente de 21,07 % para 42,33 %. Posteriormente, a adição de mais 5 uL de D_2O , totalizando 10 uL adicionados a amostra, inicialmente analisada com acetonitrila, ocorre um aumento ainda maior quantidade de forma ceto, de 42,33 % para 54,67 % respectivamente.

Na Figura 9 são mostrados os espectros de RMN- ^1H obtidos a partir dos experimentos supracitados.

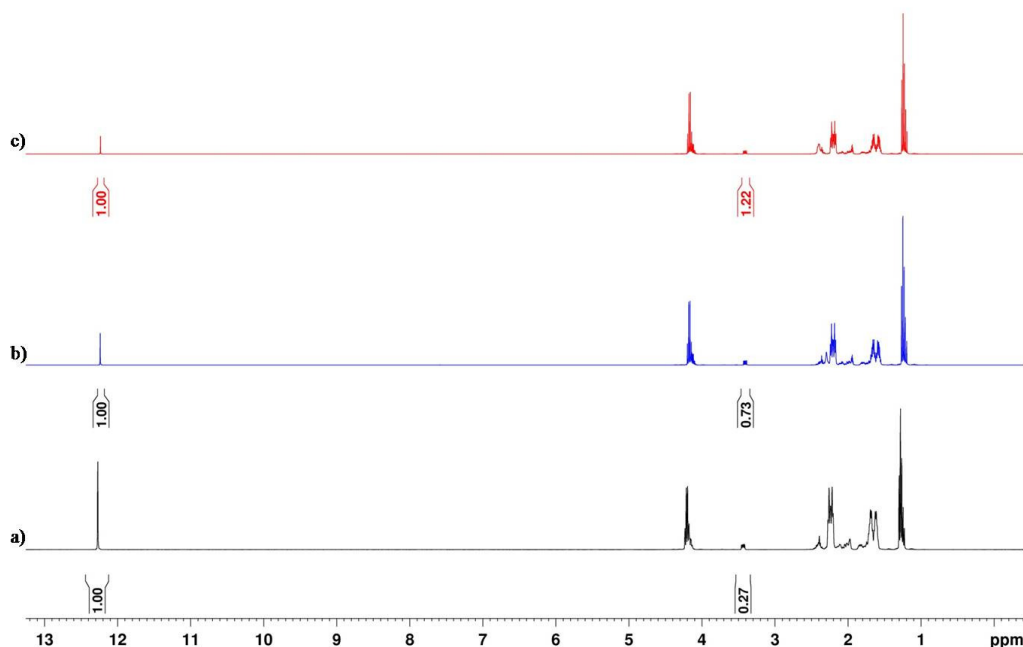


Figura 10. Comparação entre os espectros de RMN- ^1H em (a) acetonitrila- d_3 pura, em (b) acetonitrila- d_3 com 5 μL de água e em (c) acetonitrila- d_3 com 10 μL de água.

Para aumentar a compreensão da influência da água no equilíbrio ceto-enólico, utilizou-se outra abordagem de cálculos teóricos, aplicando os métodos *ab initio* *Molecular Dynamics* (AIMD). Neste método as interações intermoleculares são

calculadas com método *ab initio*, mas a energia térmica é calculada com base na segunda lei de Newton.

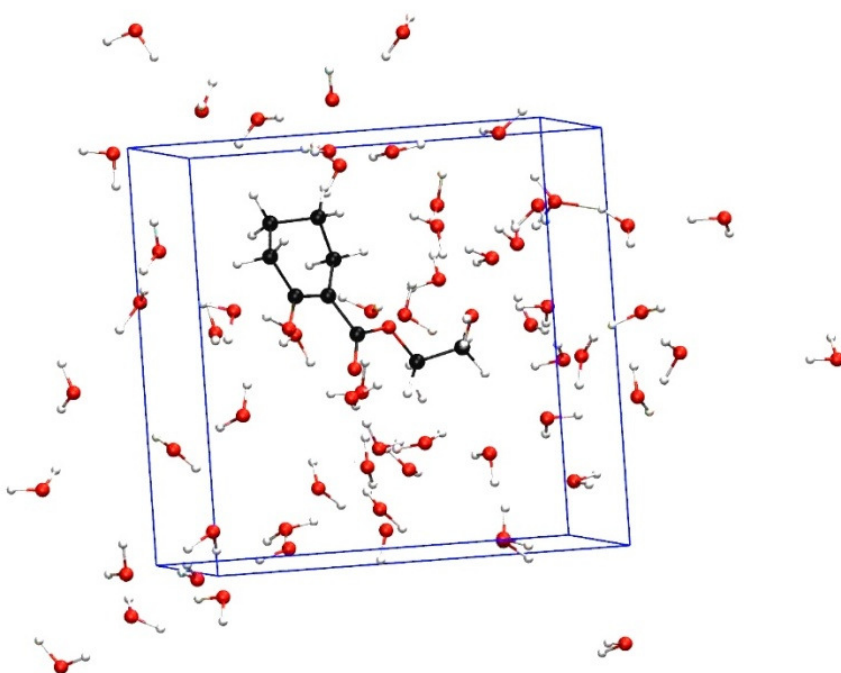
Na Figura 11 são apresentados os dois sistemas avaliados através dos cálculos de dinâmica molecular. O primeiro sistema avaliado (Figura 11a) é composto pela molécula do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, na forma enol, em uma caixa cúbica com 64 moléculas de água; o segundo sistema avaliado (Figura 11b) é composto pela molécula do composto em questão, na forma ceto, em uma caixa cúbica com e 64 moléculas água.

Na forma enol, a ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do enol e a carbonila do anel não seria efetiva, como mostrado na Figura 11a. O hidrogênio do enol formaria ligações de hidrogênio intermoleculares com as moléculas de água presentes no meio, desestabilizando o pseudo anel de seis membros formado pela ligação de hidrogênio intramolecular no enol.

Na forma ceto, as carbonilas formam ligações de hidrogênio intermoleculares com as moléculas de água presentes no meio, como é mostrado na Figura 11b, o que estabilizaria esta forma tautomérica. Pode-se também observar que, diferentemente da forma enol, existe um ângulo maior entre as carbonilas e um maior grau de liberdade, devida à ruptura da ligação-de-hidrogênio intramolecular e da ligação dupla presentes na forma enol.

Os resultados obtidos mostram um ΔH , entre os sistemas, de aproximadamente 22,7 kcal mol⁻¹ a favor do tautômero ceto. Esta diferença de energia justificaria os experimentos RMN-¹H do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila em água, em que são observados somente os sinais referentes à forma ceto.

a)



b)

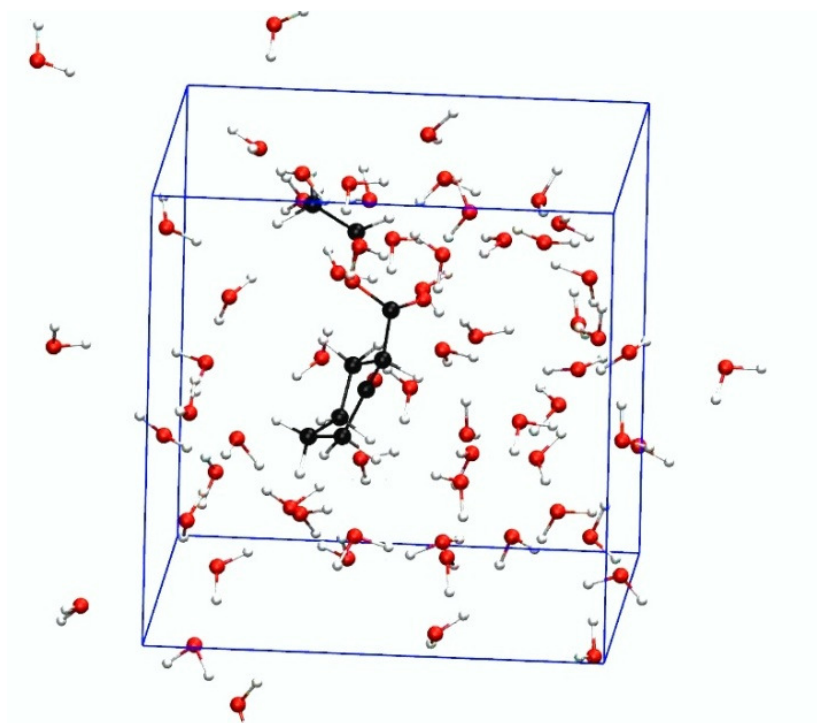


Figura 11. Sistemas avaliados por dinâmica molecular para as formas enol (a) e ceto (b).

Na Tabela 19, são mostrados os resultados para o cálculo das constantes de acoplamento spin-spin (J), entre o H_α carbonílico e os hidrogênios do cicloexano, equatorial e axial. Pelos valores de $^3J_{H-H}$, tanto para molécula isolada quanto para a molécula solvatada, estatisticamente os valores são os mesmos. Pois as barras de erros se sobrepõem. Estes valores de $^3J_{H-H}$ são bastante próximos aos observados experimentalmente, indicando que os cálculos de dinâmica molecular descrevem adequadamente o equilíbrio ceto-enólico estudado.

Tabela 19. Valores obtidos teoricamente para os $^3J_{H-H}$ utilizando método B3LYP e conjunto de bases ERP-III.

	Molécula Isolada	5H ₂ O + PCM
$^3J_{H_\alpha-H3eq}(Hz)$	$6,9 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,3$
$^3J_{H_\alpha-H3ax}(Hz)$	$13,1 \pm 0,4$	$13,0 \pm 0,5$

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os métodos de cálculos teóricos de DFT e híbridos podem descrever adequadamente o equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila. O método *ab initio* MP2 com o conjunto de bases aug-cc-pVDZ se mostrou eficiente para solventes apolares. Porém, para os solventes polares testados este método não descreveu adequadamente o comportamento do equilíbrio ceto-enólico, observado experimentalmente, devido às falhas características dos métodos *ab initio* em descrever a deslocalização e polarizabilidade das ligações. O método de DFT ω B97XD, com o conjunto de bases aug-cc-pVTZ descreveu corretamente a tendência do comportamento do equilíbrio ceto-enólico, em diferentes solventes, mas com erros maiores que 10% em relação ao comportamento observado experimentalmente. O método M06-2X com o conjunto de bases aug-cc-pVTZ foi o método que apresentou os melhores resultados para a descrição da molécula isolada do 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila. Assim como o método universal de simulação do solvente, SMD. Mostrando que a solvatação da molécula de 2-oxo-cicloexanocarboxilato de etila acarreta em uma diminuição da diferença de energia entre as formas ceto e enol.

Foram obtidos resultados com menos de 10% de erro em relação aos experimentos de RMN- ^1H , exceto para água. Devido às formulações do método e do modelo de descrição do solvente serem direcionadas para a descrição de sistemas em que, as moléculas são constituídas de átomos não-metálicos e com ligações polarizadas, e onde a solvatação influencia nas interações intermoleculares. Como é o caso para o equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila.

Pelos resultados dos cálculos de NBO corroboram que a solvatação em água influencia na estabilidade das ligações do pseudo anel de seis membros e que, a polaridade do solvente também influencia nas ligações que formam este pseudo anel, porém esta influência é menor que para a solvatação.

Através dos cálculos teóricos e dos experimentos de RMN- ^1H pode-se concluir que, a polaridade do solvente exerce algum efeito na população de forma ceto, no equilíbrio ceto-enólico. Porém, este efeito é menor que o esperado. Os resultados encontrados para a solvatação da molécula em água mostraram que outros fatores, além da polaridade, influenciam neste equilíbrio. Assim como, corroboram que a forma enol é estabilizada pelo pseudo anel de seis membros formado pela ligação de hidrogênio intramolecular e que qualquer fator que afete a estabilidade deste anel, afeta a composição do equilíbrio.

Os experimentos de RMN- ^1H em acetonitrila e água mostraram que quantidade de água presente no meio desloca o equilíbrio no sentido de formação da forma ceto, devido à estabilização por meio das ligações de hidrogênio intermoleculares e do aumento do grau de liberdade das ligações do cicloexano. Os resultados dos cálculos de dinâmica molecular mostraram que a forma ceto é grandemente estabilizada em água em relação à forma enol, corroborando com os resultados experimentais e dos cálculos teóricos de NBO.

Através dos experimentos de RMN- ^1H pode-se concluir que os solventes halogenados influenciam no equilíbrio conformacional do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etila, aumentando a população do confômero em que o carboxilato assume a posição axial. No entanto, se fazem necessários mais estudos, teóricos e experimentais, deste equilíbrio, a fim de determinar como estes solventes exercem esta influência.

Os métodos de cálculos teóricos e dinâmica molecular se mostraram eficientes na descrição e elucidação do equilíbrio ceto-enólico do 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de

etila. Assim como os experimentos de RMN- ^1H , que se mostram suficientes para a quantificação e determinação dos tautômeros presentes no equilíbrio.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*. 3rd ed.; Wiley: 2017; p 660.
2. Moran, D. , Simmonett, A. C. , Leach, F. E. , Allen, W. D. , Schleyer, P. v. R. , Schaefer H. F. ; Popular Theoretical Methods Predict Benzene and Arenes To Be Nonplanar. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128** (29), pp 9342–9343
3. Foresman, J. B.; Frisch, M. J., *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. 2 ed ed.; Gaussian: Pittsburgh, 1996.
4. Grant, G. H.; Richards, W. G., *Computational Chemistry* Oxford University Press: Oxford, 1995.
5. Levine, I. N., *Quantum Chemistry*. Prentice-Hall International: New York 1991.
6. Vessecchi, R.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P.; Nascimento, P. G. B. D.; Crotti, A. E. M., Aplicacao da química quântica computacional no estudo de processos químicos envolvidos em espectrometria de massas. *Quimica Nova* **2008**, *32* (4), 13.
7. Custodio, R.; Politi, J. R. S.; Segala, M.; Haiduke, R. L. A.; Cyrillo, M., *Quimica Nova* **2002**, *25*.
8. Freitas, L. C. G., *Quimica Nova* **1999**, *33*.
9. Shavitt, I., The History and Evolution of Gaussian Basis Sets. *Israel Journal of Chemistry* **1993**, *33* (4), 357-367.
10. Møller, C.; Plesset, M. S., Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Physical Review* **1934**, *46* (7), 618-622.
11. Raghavachari, K.; Anderson, J. B., Electron Correlation Effects in Molecules. *The Journal of Physical Chemistry* **1996**, *100* (31), 12960-12973.
12. Becke, A. D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A* **1988**, *38* (6), 3098-3100.
13. Kohn, W.; Sham, L. J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review* **1965**, *140* (4A), A1133-A1138.
14. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98* (7), 5648-5652.
15. Hohenberg, P. C.; Kohn, W.; Sham, L. J., The Beginnings and Some Thoughts on the Future. In *Advances in Quantum Chemistry*, Löwdin, P.-O., Ed. Academic Press: 1990; Vol. 21, pp 7-26.
16. Dykstra, C.; Frenking, G.; Kim, K.; Scuseria, G., *Theory and Applications of Computational Chemistry*. Elsevier Science: 2005; p 1336.
17. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113* (18), 6378-6396.
18. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120* (1), 215-241.
19. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews* **2005**, *105* (8), 2999-3094.
20. Watson, J. D., *The Double Helix*. Touchstone: New York, 1996.
21. Kresge, A. J., Ingold Lecture. Reactive intermediates: carboxylic acid enols and other unstable species. *Chemical Society Reviews* **1996**, *25*, 275-280.

22. Lovering, E. G.; Laidler, K. J., System molecular thermochemistry for organic gases and liquids: part II. Extension to compounds containing sulfur and oxygen. *Canadian Journal of Chemistry* **1960**, *38*, 2367-2372.
23. Holmes, J. L.; Lossing, F. P., Heats of formation of ionic and neutral enols of acetaldehyde and acetone. *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104* (9), 2648-2649.
24. Turecek, F.; Brabec, L.; Korvola, J., Unstable enols in the gas phase. Preparation ionization, energies, and heats of formation of (E)- and (Z)-2-buten-2-ol, 2-methyl-1-propen-1-ol, and 3-methyl-2-buten-2-ol. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (24), 7984-7990.
25. Kresge, A. J., Generation and study of enols and other reactive species. *Pure and Applied Chemistry* **1991**, *63*, 213-221.
26. Iglesias, E., Tautomerization of 2-Acetylcyclohexanone. 1. Characterization of Keto-Enol/Enolate Equilibria and Reaction Rates in Water. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (7), 2680-2688.
27. Kresge, A. J., Flash photolytic generation and study of reactive species: from enols to ynols. *Accounts of Chemical Research* **1990**, *23* (2), 43-48.
28. Guthrie, J. P.; Cullimore, P. A., The enol content of simple carbonyl compounds: a thermochemical approach. *Canadian Journal of Chemistry* **1979**, *57*, 240-248.
29. Rappoport, Z.; Biali, S. E., Sterically crowded stable simple enols. *Accounts of Chemical Research* **1988**, *21* (12), 442-449.
30. Kaftory, M.; Nugiel, D. A.; Biali, S. E.; Rappoport, Z., Stable simple enols. 23. Solid-state structures of 1-alkyl-2,2-dimesitylethenols. Application of the principle of structural correlation to ring-flip processes in 1,1-diarylviny systems. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111* (21), 8181-8191.
31. Biali, S. E.; Rappoport, Z., Stable simple enols. 8. Synthesis and keto .enol equilibria of the elusive 2,2-dimesitylethanal and 1,2,2-trimesitylethanone. Conformations of 1,2,2-trimesitylethanone and 1,2,2-trimesitylethanol. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107* (4), 1007-1015.
32. Caminati, W.; Grabow, J.-U., The C_{2v} Structure of Enolic Acetylacetone. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (3), 854-857.
33. Srinivasan, R.; Feenstra, J. S.; Park, S. T.; Xu, S.; Zewail, A. H., Direct Determination of Hydrogen-Bonded Structures in Resonant and Tautomeric Reactions Using Ultrafast Electron Diffraction. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (8), 2266-2267.
34. Prenni, A. J.; DeMott, P. J.; Kreidenweis, S. M.; Sherman, D. E.; Russell, L. M.; Ming, Y., The Effects of Low Molecular Weight Dicarboxylic Acids on Cloud Formation. *The Journal of Physical Chemistry A* **2001**, *105* (50), 11240-11248.
35. Ghorai, S.; Laskin, A.; Tivanski, A. V., Spectroscopic Evidence of Keto-Enol Tautomerism in Deliquesced Malonic Acid Particles. *The Journal of Physical Chemistry A* **2011**, *115* (17), 4373-4380.
36. Tayyari, S. F.; Nekoei, A.-R.; Rahemi, H., Conformation, structure, intramolecular hydrogen bonding, and vibrational assignment of 4,4,4-trifluoro-1-(2-furyl)-1,3-butanedione. *Journal of Molecular Structure* **2008**, *882* (1), 153-167.
37. Sammelson, R. E.; Najafi, A.; Azizkhani, M.; Lorestani, F.; Tayyari, S. F., Hydrogen bond strength and vibrational assignment of the enol form of 3-(phenylthio)pentane-2,4-dione. *Journal of Molecular Structure* **2008**, *889* (1), 165-176.
38. Chiavassa, T.; Verlaque, P.; Pizzala, L.; Roubin, P., Vibrational studies of methyl derivatives of malonaldehyde: Determination of a reliable force field for β -dicarbonyl compounds. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1994**, *50* (2), 343-351.
39. Chiavassa, T.; Roubin, P.; Pizzala, L.; Verlaque, P.; Allouche, A.; Marinelli, F., Experimental and theoretical studies of malonaldehyde: vibrational analysis of a strongly

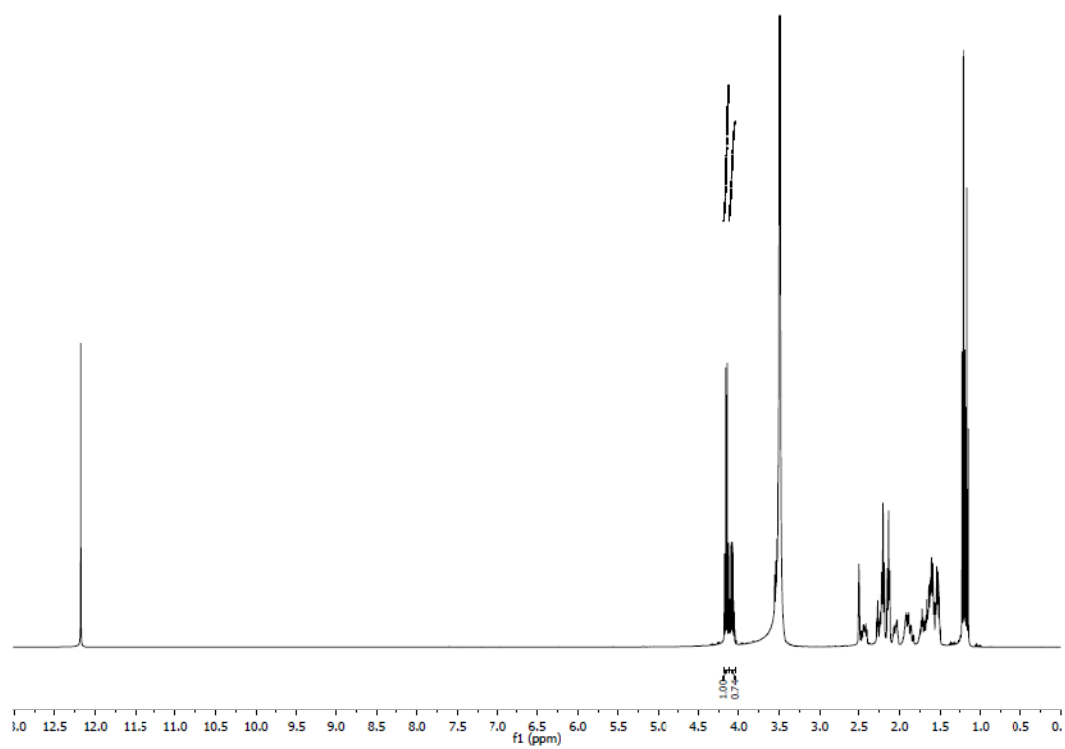
- intramolecularly hydrogen bonded compound. *The Journal of Physical Chemistry* **1992**, 96 (26), 10659-10665.
40. Roubin, P.; Chiavassa, T.; Verlaque, P.; Pizzala, L.; Bodot, H., FT-IR study of UV-induced isomerization of intramolecularly hydrogen-bonded carbonyl compounds isolated in xenon matrices. *Chemical Physics Letters* **1990**, 175 (6), 655-659.
 41. Sardella, D. J.; Heinert, D. H.; Shapiro, B. L., Nuclear magnetic resonance studies of enol-enol and keto-enol equilibria in substituted benzoylacetones. *The Journal of Organic Chemistry* **1969**, 34 (10), 2817-2821.
 42. Tayyari, S. F.; Milani-nejad, F., Vibrational assignment of acetylacetone. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2000**, 56 (14), 2679-2691.
 43. Tayyari, S. F.; Milani-Nejad, F., On the reassignment of vibrational frequencies of malonaldehyde. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **1998**, 54 (2), 255-263.
 44. Nonhebel, D. C., NMR spectra of intramolecularly hydrogen-bonded compound—I: β -Diketones, o-hydroxyaldehydes and o-hydroxyketones. *Tetrahedron* **1968**, 24 (4), 1869-1874.
 45. Burdett, J. L.; Rogers, M. T., Keto-Enol Tautomerism in β -Dicarbonyls Studied by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.1 I. Proton Chemical Shifts and Equilibrium Constants of Pure Compounds. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, 86 (11), 2105-2109.
 46. Folkendt, M. M.; Weiss-Lopez, B. E.; Chauvel, J. P.; True, N. S., Gas-phase proton NMR studies of keto-enol tautomerism of acetylacetone, methyl acetoacetate, and ethyl acetoacetate. *The Journal of Physical Chemistry* **1985**, 89 (15), 3347-3352.
 47. Hohenberg, P.; Kohn, W., Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* **1964**, 136 (3B), B864-B871.
 48. Bosch, E.; Moreno, M.; Lluch, J. M., Tunneling dynamics in isotopically substituted malonaldehyde. Comparison between symmetric and asymmetric species. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114 (6), 2072-2076.
 49. Rios, M. A.; Rodríguez, J., An ab initio study of the conformation and intramolecular proton transfer in the enol form of acetylacetone. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1990**, 204, 137-144.
 50. Tayyari, S. F.; Zahedi-Tabrizi, M.; Azizi-Toupkanloo, H.; Hepperle, S. S.; Wang, Y. A., The nature of intramolecular hydrogen bond in 2-nitromalonaldehyde. *Chemical Physics* **2010**, 368 (1), 62-65.
 51. Nekoei, A.-R.; Tayyari, S. F.; Vakili, M.; Holakoei, S.; Hamidian, A. H.; Sammelson, R. E., Conformation and vibrational spectra and assignment of 2-thenoyltrifluoroacetone. *Journal of Molecular Structure* **2009**, 932 (1), 112-122.
 52. Tayyari, S. F.; Rahemi, H.; Nekoei, A. R.; Zahedi-Tabrizi, M.; Wang, Y. A., Vibrational assignment and structure of dibenzoylmethane: A density functional theoretical study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2007**, 66 (2), 394-404.
 53. Tayyari, S. F.; Vakili, M.; Nekoei, A.-R.; Rahemi, H.; Wang, Y. A., Vibrational assignment and structure of trifluorobenzoylacetone: A density functional theoretical study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2007**, 66 (3), 626-636.
 54. Tayyari, S. F.; Zahedi-Tabrizi, M.; Laleh, S.; Moosavi-Tekyeh, Z.; Rahemi, H.; Wang, Y. A., Structure and vibrational assignment of 3,4-diacetyl-2,5-hexanedione. A density functional theoretical study. *Journal of Molecular Structure* **2007**, 827 (1), 176-187.
 55. Padgett, H. C.; Csendes, I. G.; Rapoport, H., The alkoxycarbonyl moiety as blocking group. A generally useful variation of the malonic ester synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, 44 (20), 3492-3496.
 56. Harjani, J. R.; Nara, S. J.; Salunkhe, M. M., Lewis acidic ionic liquids for the synthesis of electrophilic alkenes via the Knoevenagel condensation. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43 (6), 1127-1130.

57. Kotsuki, H.; Arimura, K.; Ohishi, T.; Maruzasa, R., Trifluoromethanesulfonic Acid, an Unusually Powerful Catalyst for the Michael Addition Reaction of β -Ketoesters under Solvent-Free Conditions. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64* (10), 3770-3773.
58. Bailey, W. J.; Daly, J. J., Pyrolysis of Esters. XII. Ketone Cleavage of Acetoacetic Esters by Pyrolysis^{1,2}. *The Journal of Organic Chemistry* **1957**, *22* (10), 1189-1192.
59. Lowrey, A. H.; George, C.; D'Antonio, P.; Karle, J., Structure of acetylacetone by electron diffraction. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93* (24), 6399-6403.
60. Brown, R. S.; Tse, A.; Nakashima, T.; Haddon, R. C., Symmetries of hydrogen-bonded enol forms of diketones as determined by x-ray photoelectron spectroscopy. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101* (12), 3157-3162.
61. Boese, R.; Antipin, M. Y.; Bläser, D.; Lyssenko, K. A., Molecular Crystal Structure of Acetylacetone at 210 and 110 K: Is the Crystal Disorder Static or Dynamic? *The Journal of Physical Chemistry B* **1998**, *102* (44), 8654-8660.
62. Tayyari, S. F.; Naghavi, F.; Pojhan, S.; McClurg, R. W.; Sammelson, R. E., Conformational analysis, tautomerization, IR, Raman, and NMR studies of benzyl acetoacetate. *Journal of Molecular Structure* **2011**, *987* (1), 241-254.
63. Lacerda, V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Neto, Á. C.; Tormena, C. F., NMR and theoretical investigation of the keto-enol tautomerism in cyclohexane-1,3-diones. *Journal of Molecular Structure* **2007**, *828* (1), 54-58.
64. D'Cunha, C.; Morozov, A. N.; Chatfield, D. C., Theoretical Study of HOCl-Catalyzed Keto-Enol Tautomerization of β -Cyclopentanedione in an Explicit Water Environment. *The Journal of Physical Chemistry A* **2013**, *117* (35), 8437-8448.
65. Gilli, G.; Bellucci, F.; Ferretti, V.; Bertolasi, V., Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding from crystal-structure correlations on the enol form of the .beta.-diketone fragment. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111* (3), 1023-1028.
66. Gilli, P.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Ferretti, V.; Gilli, G., Covalent versus Electrostatic Nature of the Strong Hydrogen Bond: Discrimination among Single, Double, and Asymmetric Single-Well Hydrogen Bonds by Variable-Temperature X-ray Crystallographic Methods in β -Diketone Enol RAHB Systems. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (12), 3845-3855.
67. Alkorta, I.; Elguero, J.; Mó, O.; Yáñez *, M.; Del Bene, J. E., Do coupling constants and chemical shifts provide evidence for the existence of resonance-assisted hydrogen bonds? *Molecular Physics* **2004**, *102* (23-24), 2563-2574.
68. Alkorta, I.; Elguero, J.; Mó, O.; Yáñez, M.; Bene, J. E. D., Are resonance-assisted hydrogen bonds 'resonance assisted'? A theoretical NMR study. *Chemical Physics Letters* **2005**, *411* (4), 411-415.
69. Franklin, J. L., Calculation of the Heats of Formation of Gaseous Free Radicals and Ions. *The Journal of Chemical Physics* **1953**, *21* (11), 2029-2033.
70. Reeves, L. W., Nuclear Magnetic Resonance Measurements in Solutions of Acetylacetone: The Effect of Solvent Interactions on The Tautomeric Equilibrium. *Canadian Journal of Chemistry* **1957**, *35* (11), 1351-1365.
71. Emsley, J.; Freeman, N. J., β -diketone interactions: Part 5. Solvent effects on the keto \rightleftharpoons enol equilibrium. *Journal of Molecular Structure* **1987**, *161*, 193-204.
72. Garbisch, E. W., Strain Effects. I. The Hydroxymethylene Ketone-Aldo Enol Equilibrium. *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87* (3), 505-510.
73. Bassetti, M.; Cerichelli, G.; Floris, B., Substituent effects in keto-enol tautomerism. Part 3.1 influence of substitution on the equilibrium composition of β -dicarbonyl compounds. *Tetrahedron* **1988**, *44* (10), 2997-3004.

74. Andresen, B.; Duus, F.; Bolvig, S.; Hansen, P. E., Variable temperature ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic investigation of the enol–enethiol tautomerism of β -thioxoketones. Isotope effects due to deuterium chelation. *Journal of Molecular Structure* **2000**, *552* (1), 45-62.
75. Rhoads, S. J., Nuclear Magnetic Resonance Studies of Enolizable Cyclic β -Keto Esters. *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, *31* (1), 171-174.
76. Lintvedt, R. L.; Holtzclaw, H. F., Proton Magnetic Resonance Spectra and Electronic Effects in Substituted 1,3-Diketones. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88* (12), 2713-2716.
77. Pulkkinen, J. T.; Laatikainen, R.; Vepsäläinen, J. J.; Ahlgrén, M. J., Characterization of a conformationally flexible system: NMR spectroscopic study of 1,5-diphenylpentane-2,4-dione. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1999**, *37* (2), 119-126.
78. Emsley, J.; Freeman, N. J.; Bates, P. A.; Hursthouse, M. B., [small beta]-Diketone interactions. Part 6. X-Ray molecular structure of 3-(4-methoxyphenyl)pentane-2,4-dione, a [small beta]-diketone enol tautomer with a very strong hydrogen bond. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1988**, (2), 297-299.
79. Bolvig, S.; Hansen, P. E., Deuterium-Induced Isotope Effects on ^{13}C Chemical Shifts as a Probe for Tautomerism in Enolic β -Diketones. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1996**, *34* (6), 467-478.
80. Garbisch, E. W., The Hydroxymethylene Ketone-Aldo Enol Equilibrium. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (11), 1696-1697.
81. Koltsov, A. I., Enol-enol tautomerism in cis-keto-enols. *Journal of Molecular Structure* **1998**, *444* (1), 1-11.
82. Gorodetsky, M.; Luz, Z.; Mazur, Y., Oxygen-17 Nuclear Magnetic Resonance Studies of the Equilibria between the Enol Forms of β -Diketones. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89* (5), 1183-1189.
83. Bolvig, S.; Hansen, P. E.; Morimoto, H.; Wemmer, D.; Williams, P., Primary tritium and deuterium isotope effects on chemical shifts of compounds having an intramolecular hydrogen bond[†]. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2000**, *38* (7), 525-535.
84. Jios, J. L.; Duddeck, H., ^{17}O NMR spectroscopy of 1-(2-hydroxyphenyl)-3-naphthylpropane-1,3-diones. Influences of keto–enol tautomerism and substituents. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2000**, *38*, 512-514.
85. Dziembowska, T.; Hansen, P. E.; Rozwadowski, Z., Studies based on deuterium isotope effect on ^{13}C chemical shifts. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2004**, *45* (1), 1-29.
86. McWeeny, R.; Dierksen, G., Self-Consistent Perturbation Theory. II. Extension to Open Shells. *The Journal of Chemical Physics* **1968**, *49* (11), 4852-4856.
87. Pople, J. A.; Nesbet, R. K., Self-Consistent Orbitals for Radicals. *The Journal of Chemical Physics* **1954**, *22* (3), 571-572.
88. Collins, J. B.; von R. Schleyer, P.; Binkley, J. S.; Pople, J. A., Self-consistent molecular orbital methods. XVII. Geometries and binding energies of second-row molecules. A comparison of three basis sets. *The Journal of Chemical Physics* **1976**, *64* (12), 5142-5151.
89. Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A., Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals. *The Journal of Chemical Physics* **1969**, *51* (6), 2657-2664.
90. Davidson, E. R., Comment on “Comment on Dunning’s correlation-consistent basis sets”. *Chemical Physics Letters* **1996**, *260* (3), 514-518.
91. Dunning, T. H., Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *The Journal of Chemical Physics* **1989**, *90* (2), 1007-1023.

92. Kendall, R. A.; Dunning, T. H.; Harrison, R. J., Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *The Journal of Chemical Physics* **1992**, *96* (9), 6796-6806.
93. Woon, D. E.; Dunning, T. H., Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98* (2), 1358-1371.
94. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J., Gaussian 09, Revision B.01. Wallingford CT, **2009**.
95. Constantino, M. G. *Boltz*, 1.0; USP-Ribeirão Preto: Ribeirão Preto, **2000**.
96. Marx, D.; Hutter, J., *Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry*. John von Neumann Institute for Computing: New York, **2000**; Vol. 3, p 329-477.
97. Dal Corso, A., Pseudopotentials periodic table: From H to Pu. *Computational Materials Science* **2014**, *95*, 337-350.
98. Paolo, G.; Stefano, B.; Nicola, B.; Matteo, C.; Roberto, C.; Carlo, C.; Davide, C.; Guido, L. C.; Matteo, C.; Ismaila, D.; Andrea Dal, C.; Stefano de, G.; Stefano, F.; Guido, F.; Ralph, G.; Uwe, G.; Christos, G.; Anton, K.; Michele, L.; Layla, M.-S.; Nicola, M.; Francesco, M.; Riccardo, M.; Stefano, P.; Alfredo, P.; Lorenzo, P.; Carlo, S.; Sandro, S.; Gabriele, S.; Ari, P. S.; Alexander, S.; Paolo, U.; Renata, M. W., QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. *Journal of Physics: Condensed Matter* **2009**, *21* (39), 395502.
99. Sutter, K.; Truflandier, L. A.; Autschbach, J., NMR J-Coupling Constants in Cisplatin Derivatives Studied by Molecular Dynamics and Relativistic DFT. *ChemPhysChem* **2011**, *12* (8), 1448-1455.
100. Badu, S.; Truflandier, L.; Autschbach, J., Quadrupolar NMR Spin Relaxation Calculated Using Ab Initio Molecular Dynamics: Group 1 and Group 17 Ions in Aqueous Solution. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2013**, *9* (9), 4074-4086.
101. Nosé, S., A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *The Journal of Chemical Physics* **1984**, *81* (1), 511-519.
102. Barone, V., *Recent Advances in Density Functional Methods, Part I*. World Scientific Publ. Co.: Singapore, 1996.
103. Shriver, D.; Atkins, P. *Química inorgânica - 4ª edição*. Porto Alegre, Bookman, **2008**
104. Gauze, G. F., Basso, E. A., Contreras, R. H., Tormena, C. F. Effect of Sulfur Oxidation on the Transmission Mechanism of $^4J_{HH}$ NMR Coupling Constants in 1,3-Dithiane *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 2647-2651.
105. M, Karplus Contact Electron-Spin Coupling of Nuclear Magnetic Moments *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11.

APÊNDICES



Espectro de RMN- ^1H do 2-cicloexanocarboxilato de etila obtido em DMSO, frequência de 400MHz e temperatura de 25 °C.